



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: **389 875 B**

(12)

## PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2605/87

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07D 405/04**

(22) Anmeldetag: 8.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 7.1989

(45) Ausgabetag: 12. 2.1990

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A2-137193

(73) Patentinhaber:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
D-6230 FRANKFURT AM MAIN (DE).

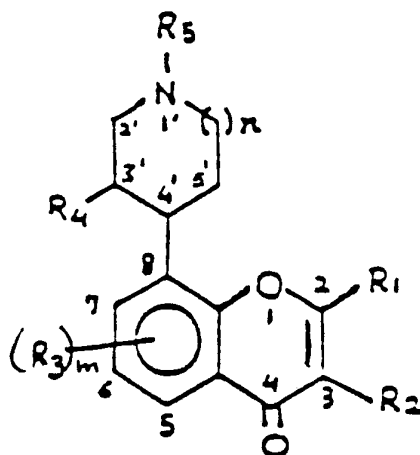
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4H-1-BENZOPYRAN-4-ON-DERIVATEN, NEUE 4H-1-BENZOPYRAN-4-ON-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von 4H-1-Benzopyran-4-on-derivaten sowie von deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen und optischen Isomeren. Weiterhin werden neue 4H-1-Benzopyran-4-on-derivate, deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze und optische Isomeren sowie die Verwendung dieser neuen Verbindungen als Antiphlogistika, Analgetika, Immunsuppressiva und Antiallergika beschrieben.

AT 389 875 B

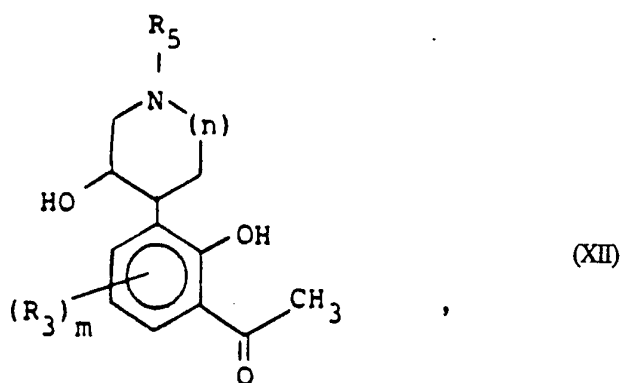
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4H-1-Bezopyran-4-on-derivaten sowie von deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen und optischen Isomeren. Die Erfindung betrifft ferner neue 4H-1-Bezopyran-4-on-derivate, deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze und optischen Isomeren sowie die Verwendung dieser neuen Verbindungen als Antiphlogistika, Analgetika, Immunsuppressiva und Antiallergika.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind solche der Formel I



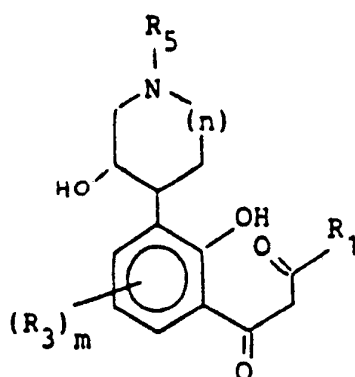
worin  $R_1$  für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl, Aryl, Carboxyl oder eine Aldehyd- oder  $COO$ - $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe,  $R_2$  für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Amino, Di- $C_1$ - $C_4$ -alkylamino, Di- $C_1$ - $C_4$ -alkylaminomethyl oder ein Halogen,  $R_3$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Hydroxyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, Nitro, Amino, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl- oder di- $C_1$ - $C_4$ -alkylaminogruppe oder Halogen,  $R_4$  für Wasserstoff, Hydroxyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyloxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Aryloxy, Amino oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl- oder Di- $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminogruppe,  $n$  für die ganze Zahl 0, 1 oder 2 und  $R_5$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyl oder Aroyl, wobei die Arylgruppe gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituiertes Phenyl ist, stehen,  $m$  eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und  $n$  eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 bedeuten, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze und optischen Isomeren.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XII



worin  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $n$  und  $m$  die genannte Bedeutung haben, mit einem Alkalimetall oder Alkalimetallhydrid und dem

Alkylester einer Säure der Formel  $R_1$ -COOAlkyl, wobei  $R_1$  die zur Formel I genannte Bedeutung hat, umsetzt zu einem Diketon der Formel XIII



20 und die erhaltene Verbindung durch Umsetzen mit einer Mineralsäure zyklisiert zu einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $m$  und  $n$  die angegebene Bedeutung haben,  $R_4$  die Hydroxygruppe und  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, worin  $R_5$   $CH_3$  bedeutet, nach Schutz der Hydroxylgruppen mit Bromcyan umsetzt zu einer Verbindung der Formel I, worin  $R_5$  Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls einer Verbindung der Formel I, worin  $R_5$  Wasserstoff bedeutet, mit geeigneten elektrophilen

25 Reagenzien wie Halogeniden, Säurechloriden, Tosylaten oder Enonen zu Verbindungen der Formel I umsetzt, worin  $R_5$  unsubstituiertes oder substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl bedeutet, gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, mit einem sekundären Aminhydrochlorid und Paraformaldehyd umsetzt zu einer Verbindung der Formel I, worin  $R_2$  Dialkylaminomethyl bedeutet, oder gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, nitriert zu einer Verbindung der Formel I, worin  $R_2$   $NO_2$  bedeutet, gegebenenfalls eine Verbindung der

30 Formel I, worin  $R_2$   $NO_2$  darstellt, hydriert zu einer Verbindung der Formel I, worin  $R_2$  die Aminogruppe darstellt, und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, in der  $R_4$  für Hydroxy steht, nach bekannten Methoden zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der  $R_4$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyloxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonyl, Aryloxy, Amino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino oder Di-( $C_1$ - $C_4$ -alkyl)amino steht, umsetzt.

35

Die erfindungsgemäßen neuen 4H-1-Benzopyran-4-on-derivate haben gleichfalls die oben angegebene allgemeine Formel I, worin  $R_1$  bis  $R_5$ ,  $n$  und  $m$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, jedoch ist die Verbindung 5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on ausgenommen, oder sie sind pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze oder Isomere davon.

40 Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen und die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen besitzen zwei asymmetrische Zentren, eines an der Verknüpfungsstelle des Stickstoffheterocyclus mit dem Benzopyrananteil ( $C-4'$ ) und das andere am durch  $R_4$  substituierten Kohlenstoffatom ( $C-3'$ ), sodaß zwei optische Isomerenpaare möglich sind. Es versteht sich, daß sämtliche möglichen Stereoisomeren und deren Gemische in der Definition der erfindungsgemäßen Verbindungen inbegriffen sind. Insbesondere sind dabei sowohl die racemischen Formen als auch die isolierten, die angegebene Aktivität besitzenden optischen Isomeren inbegriffen. Die beiden Racemate lassen sich nach physikalischen Methoden wie fraktionierte Kristallisation trennen. Die einzelnen optischen Isomeren sind aus den Racematen nach Standardmethoden wie Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure und nachfolgende Kristallisation erhältlich.

45 In der EP-A2-0 137 193 ist bereits die Verbindung 5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyrano-4-on in der trans-(+)-Form, deren Isolierung aus der Pflanze *Dysoxylum binectariferum* sowie ihre Verwendung als Mittel zur Immunmodulation beschrieben. Diese Verbindung ist daher von den neuen 4H-1-Benzopyran-4-on-derivaten der vorliegenden Erfindung ausgenommen.

50 Als Alkylgruppen für  $R_1$ - $R_5$  eignen sich beispielsweise geradkettige oder verzweigte Reste mit bis zu 6 und vorzugsweise bis zu 5 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, t-Butyl-, Pentyl- oder Isopentylgruppen.

55 Als substituierte Alkylgruppen für  $R_1$ - $R_5$  eignen sich beispielsweise Halogenalkyl wie Trifluormethyl,

Hydroxyalkyl wie Hydroxyäthyl oder Carboxyalkyl wie Carboxyäthyl.

Geeignete Beispiele für eine Cycloalkylgruppe  $R_1$  und  $R_5$  mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Cycloalkylalkyl ist beispielsweise Cyclopropylmethyl.

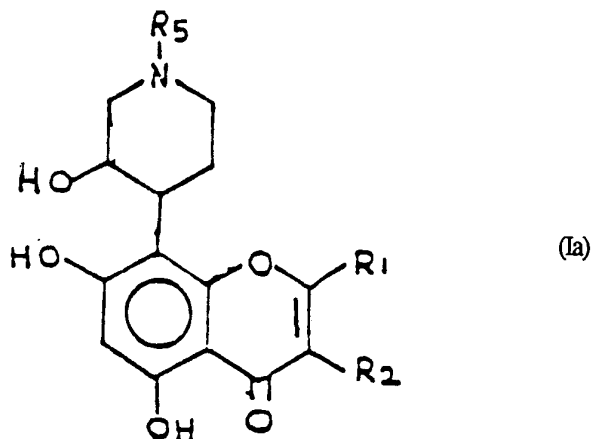
Eine Aralkylgruppe  $R_1$  und  $R_5$  ist beispielsweise eine Phenylalkylgruppe, in der die Phenylgruppe gegebenenfalls durch Substituenten wie Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Nitro oder eine Trifluormethylgruppe einfach oder mehrfach substituiert ist.

Eine Arylgruppe  $R_1$  und  $R_5$  ist beispielsweise eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch Substituenten wie Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Nitro oder Trifluormethyl einfach oder mehrfach substituiert ist.

Als geeignetes Beispiel für Alkylamino  $R_1$  und  $R_5$  kommt  $(CH_2)_n-NR_6R_7$  in Frage, wobei  $n$  für 1-3 sowie  $R_6$  und  $R_7$  für Alkyl mit derselben Bedeutung wie oben für Alkyl  $R_1$ - $R_5$  stehen: ferner können  $R_6$  und  $R_7$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen darstellen. Geeignete Beispiele für durch  $R_6$  und  $R_7$  zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebildete Heterocyclen sind Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin, Piperazin oder Imidazol, die gegebenenfalls an einer oder mehreren Stellen durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Aryl oder eine Hydroxyl- oder Aminogruppe substituiert sein können.

Geeignete Beispiele für Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sind das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Oxalat, Tartrat, Citrat, Maleinat oder Fumarat.

Bevorzugte Verbindungen entsprechen der Formel Ia,



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_5$  dieselben Bedeutungen wie oben beschrieben haben und insbesondere bedeuten:

$R_1$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl

$R_2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl

$R_5$   $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_5$ -Cycloalkyl,

wobei die Kombination der Bedeutungen  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = H$  und  $R_5 = CH_3$  ausgenommen ist.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind:

cis-(-)-5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-(1'-cyclopropyl-methyl-3'-hydroxy)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on,

cis-(±)-5,7-Dihydroxy-2-äthyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on und

cis-(±)-5,7-Dihydroxy-2-n-propyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4-1-benzopyran-4-on.

cis-(+)-5,7-Dihydroxy-2-n-propyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

cis-(-)-5,7-Dihydroxy-2-n-propyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

cis-(±)-2-n-Butyl-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

cis-(±)-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

cis-(-)-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

cis-(±)-2-(2-Chlorophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-benzopyran-4-on.

cis-(-)-2-(2-Chlorophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

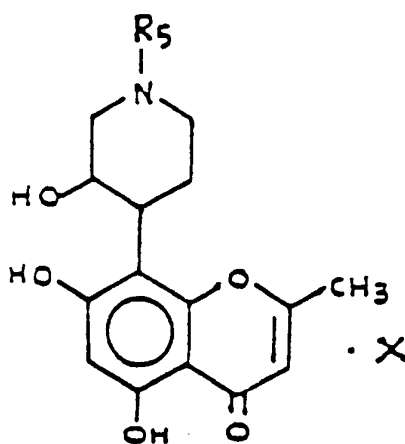
cis-(±)-2-(4-Aminophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

cis-(±)-2-(4-Bromophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

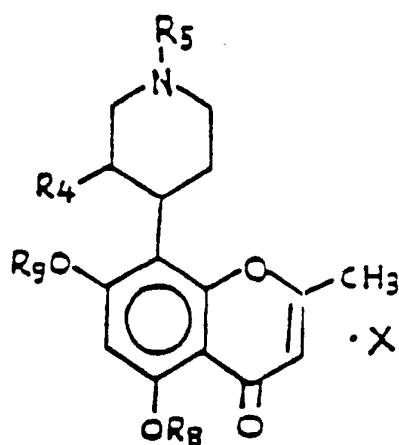
$\text{cis-}(\pm)\text{-2-(4-chlorophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.}$   
 $\text{cis-}(\pm)\text{-2-(2,4-Dichlorophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.}$   
 $\text{cis-}(\pm)\text{-5,7-Dihydroxy-2-(4-fluorophenyl)-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.}$   
 $\text{cis-}(\pm)\text{-5,7-Dihydroxy-2-(2-fluorophenyl)-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.}$   
 $\text{cis-}(\pm)\text{-5,7-Dihydroxy-2-(4-methylphenyl)-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.}$   
 $\text{cis-}(\pm)\text{-5,7-Dihydroxy-2-(2-pyridyl)-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.}$   
 $\text{cis-}(\pm)\text{-5,7-Dihydroxy-2-(4-pyridyl)-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.}$

Neue erfindungsgemäße 4H-1-benzopyran-4-on-derivate sind in den nachfolgenden Tabellen 1 bis 5 aufgeführt, wobei auf die folgenden Formeln Bezug genommen wird:

Formel Ib



Formel Ic



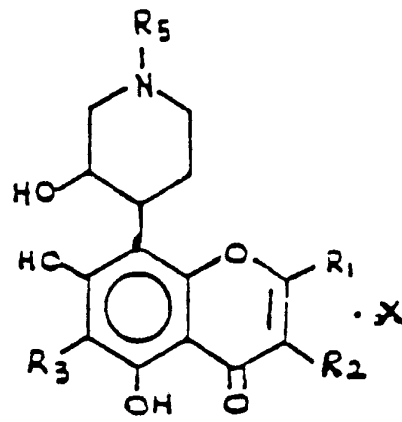
Formel Id

5

10

15

20



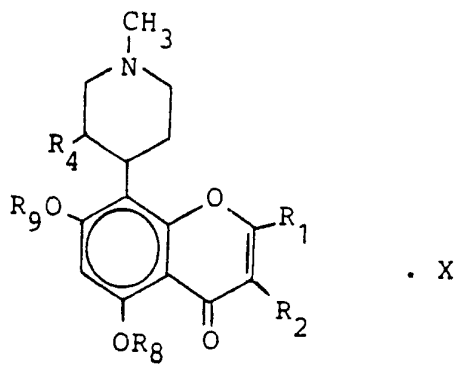
Formel Ie

25

30

35

40



Formel If

45

50

55

60

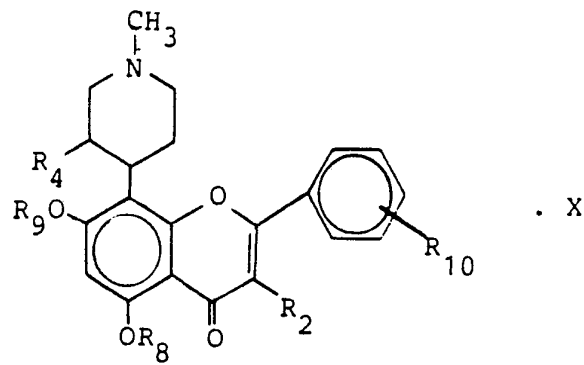



Tabelle 1

5

## Verbindungen der Formel Ib

	R <sub>5</sub>	Schmelzpunkt der Base	X	Schmelzpunkt des Salzes
10	H	> 300°	-	-
	CN	212-14°	-	-
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	HCl.H <sub>2</sub> O	> 300°
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	200-2°	-	-
15	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{p-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-C-} \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-} \\ (\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	-	H <sub>2</sub> O	178-80°
	CH <sub>2</sub> COOK	214-16°	-	-
20	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{-C-CH}_2\text{COOCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2 \end{array}$	-	HCl.3H <sub>2</sub> O	265-68°
	p-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	-	4.H <sub>2</sub> O	250-53° (Z)
25	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{p-F-C}_6\text{H}_4\text{-NH-C-} \\ \text{p-CN-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	236-39°	-	-
	m-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	-	HCl.1 1/2 H <sub>2</sub> O	224-26°
30	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-C-CH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	-	CH <sub>3</sub> OH	202-5°
		-	HCl.1 1/2 H <sub>2</sub> O	173-75°
35	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-C-CH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	-	HCl.1/2 H <sub>2</sub> O	> 200°
		-	HCl.1 1/2 H <sub>2</sub> O	> 200°
		> 210°	HCl.H <sub>2</sub> O	-
40	CH <sub>2</sub> - 	-	HCl.H <sub>2</sub> O	> 210°

45

50

55

Tabelle 2

Verbindungen der Formel Ic

	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	X	Schmelzpunkt
	OCOCH <sub>3</sub>	CN	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	-	207-9°
	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	HCl	235-38°
15	OH ( <i>cis</i> )	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub> O	185-88°
	OH ( <i>trans</i> )	CH <sub>3</sub>	H	H	HCl.1/2 H <sub>2</sub> O	> 290°
	O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	-	238-40°
	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	HCl.2H <sub>2</sub> O	192-94°
20	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	H	H	HCl	195-99°
	Siehe Formel VI	CH <sub>3</sub>	H	H	H <sub>2</sub> O	226-28°
25	OH	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .2 1/2 H <sub>2</sub> O	277-80°
	OH ( <i>trans</i> )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	> 250°
	OH ( <i>cis</i> )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	236-39°
	OH ( <i>cis</i> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl.1/2 H <sub>2</sub> O	240-42°
30	OH ( <i>cis</i> )	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl	230-32°

Formel VI

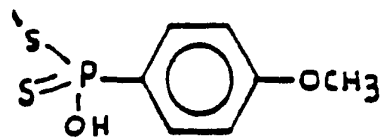


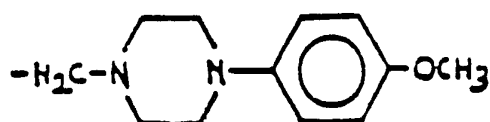


Tabelle 3

Verbindungen der Formel Id

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	X	Schmelzpunkt
15	CH <sub>3</sub>	H	Br	CH <sub>3</sub>	HCl	> 300°
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	2HCl.2H <sub>2</sub> O	> 300°
	CH <sub>3</sub>	siehe Formel VII	H	CH <sub>3</sub>	2HCl.H <sub>2</sub> O	194-96°
	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl.1 1/2 H <sub>2</sub> O	272-75° (Z)
	CH <sub>3</sub>	Br	H	CH <sub>3</sub>	-	275-76°
20	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl.H <sub>2</sub> O	197-200°
	H	H	H	CH <sub>3</sub>	-	298° (Z)
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	HCl.1 1/2 H <sub>2</sub> O	230-33°
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	HCl.H <sub>2</sub> O	190-92°

Formel VII



5

10

Tabelle 4

Verbindungen der Formel Ie

15	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	X	Fp.	Opt. Drehung
	H	H	OH	H	H	-	298° (d)	(±)
	H	H	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	173-175	(±)
20	CH <sub>3</sub>	H	OH	H	H	HCl	237-240	(±)
	CH <sub>3</sub>	H	OH	H	H	HCl	243-43	(+)
	CH <sub>3</sub>	H	OH	H	H	HCl	241-42	(-)
	CH <sub>3</sub>	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	HCl	230-232	(±)
	CH <sub>3</sub>	H	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2HCl.2H <sub>2</sub> O	236-239	(±)
25	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H <sub>2</sub> O	232-233	(±)
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OH	H	H	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	230-233	(±)
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	240-242	(±)
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	H	-	191-192	(±)
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	OH	H	H	HCl	190-192	(±)
30	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	OH	H	H	HCl, 0,5H <sub>2</sub> O	197-200	(+)
	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	OH	H	H	HCl, 0,5H <sub>2</sub> O	198-201	(-)
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	OH	H	H	HCl, H <sub>2</sub> O	157-159	(±)
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	H	H	H <sub>2</sub> O	232-233	(±)

35

40

45

50

55

Tabelle 5

Verbindungen der Formel If

	R <sub>10</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	X	Fp.	Opt. Drehung
5	H	H	H	HCl, 2H <sub>2</sub> O	273-275°	(±)
	4-NO <sub>2</sub>	H	H	HCl, 3H <sub>2</sub> O	249° (d)	(±)
	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl, 2H <sub>2</sub> O	257-260° (d)	(±)
10	2-Cl	H	H	HCl, H <sub>2</sub> O	198-200°	(±)
	2-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1,5HCl, H <sub>2</sub> O	190-191°	(±)
	4-NH <sub>2</sub>	H	H	2HCl, 2H <sub>2</sub> O	240-242	(±)
	3,5-Di-methoxy	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2HCl, 2H <sub>2</sub> O	180-182°	(±)
15	4-Br	H	H	HCl, 2H <sub>2</sub> O	215°	(±)
	4-Cl	H	H	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	225°	(±)
	2,4-Dichloro	H	H	HCl, 2,5H <sub>2</sub> O	165-166	(±)
	4-F	H	H	HCl, H <sub>2</sub> O	285-287°	(±)
	2-F	H	H	HCl, 2H <sub>2</sub> O	263-265	(±)
20	4-Methyl	H	H	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	247-49	(±)
	3,5-Di-hydroxy	H	H	HCl, 3H <sub>2</sub> O	300-302	(±)
	3-Cl	H	H	HCl, 2H <sub>2</sub> O	288-290	(±)
	3-Methyl	H	H	HCl, 2H <sub>2</sub> O	268°	(±)
25	2-Methyl	H	H	-	204-205	(±)
	2-Cl	H	H	HCl, 2H <sub>2</sub> O	190-192	(+)
	H	H	H	HCl	269-271	(±)
	3-Br	H	H	HCl, 2H <sub>2</sub> O	285°	(±)
	3-CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1,5HCl, 3H <sub>2</sub> O	235°	(±)
30	2,5-Dichloro	H	H	HCl, H <sub>2</sub> O	251-252	(±)
	3-COOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	270	(±)
	2-Cl	H	H	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	190-194	(-)
	H	H	H	HCl, 0,5H <sub>2</sub> O	266-69	(-)

35

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I umfaßt die in dem Schema auf der beigefügten Figur skizzierten Stufen. Gewünschtenfalls kann man weitere erfindungsgemäß herstellbare Chromonderivate der allgemeinen Formel I, worin R<sub>4</sub> eine von Hydroxyl verschiedene Bedeutung hat, durch Behandlung von Verbindungen der Formel I' in Figur 1 nach bekannten Methoden erhalten. Das in Figur 1 abgebildete allgemeine Schema wird durch die auf Figur 2 abgebildete Reaktionsfolge mehr im einzelnen erläutert und beschrieben, das sich auf die Herstellung einer der bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindung bezieht; dabei versteht es sich, daß der Umfang der Erfindung dadurch nicht eingeschränkt wird.

40

Die Herstellung der Verbindung der Formel VIII mit n = 1 ist dem Fachmann bekannt [S. M. Mc Clavain und R. S. Berger, J. Am. Chem. Soc., 77, 2848 (1955); A. Ziering, L. Berger, S. D. Heineman und J. Lec., J. Org. Chem., 12, 894 (1947)]. Dort sind zwei Methoden beschrieben. Bei der ersten rührt man 1,3,5-Trimethoxybenzol mit n-Butyllithium bei tiefen Temperaturen, vorzugsweise zwischen -60 und -90°, in inerten Lösungsmitteln wie Kohlenwasserstoffen, z. B. Pentan oder Hexan, oder Ätherlösungsmitteln, z. B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, zur Herstellung des Lithiosalzes, das beim Rühren mit 1-Methyl-4-piperidon und nachfolgendem Ansäuern das Tetrahydropyridinderivat ergibt. Bei der zweiten und besonders bevorzugten Methode rührt man 1,3,5-Trimethoxybenzol unter sauren Bedingungen mit 1-Methyl-4-piperidon in Lösungsmitteln wie Wasser, Essigsäure, alkoholischen Lösungsmitteln oder einem geeigneten Gemisch daraus, wobei Eisessig besonders bevorzugt ist.

50

Mit Bezug auf das Schema in Figur 2 wird das Tetrahydropyridinderivat der abgebildeten Formel VIII (d. h.

Formel VIII mit  $n = 1$ ) unter Verwendung von sich durch Zusatz von  $\text{BF}_3$ -Ätherat zu einer Aufschlammung von Natriumborhydrid in Diäthylenglykoldimethyläther unter wasserfreien Bedingungen und in einer durch laufendes Durchleiten von Stickstoff oder Argon aufrechterhaltenen inerten Atmosphäre direkt bildendem Diboran hydroboriert. Die Reaktionstemperatur hält man zwischen  $20$  und  $90^\circ$ , doch wird ein Temperaturbereich von  $50$ - $60^\circ\text{C}$  bevorzugt. Der entstandene Organoborankomplex wird zunächst mit Salzsäure behandelt und dann durch Zusatz von Alkali und Wasserstoffperoxyd oxydiert. Die so erhaltene Verbindung ist ein trans-Alkohol der Formel IXA und wird durch Oxydation und nachfolgende Reduktion in den cis-Alkohol der Formel XIA umgewandelt. Die Oxydation des trans-Alkohols der Formel IXA erfolgt mittels einer Reagenzienkombination, nämlich Säurechloriden, wobei Oxalkylchlorid bevorzugt ist, Dimethylsulfoxid und Triäthylamin und ist dem Fachmann als Oxydation nach Swern bekannt. Das durch Oxydation der Verbindung der Formel IXA gebildete Keton der Formel XA wird mittels Hydridreagenzien, vorzugsweise Diboran, Lithiumborhydrid oder Natriumborhydrid, reduziert. Eine ganze Reihe von Lösungsmitteln ist mit Natriumborhydrid verträglich, doch werden protonenhaltige Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol und Isopropanol bevorzugt. Durch Einhaltung einer höheren Reaktionstemperatur kann man das cis-Isomer stereoselektiv erhalten.

Das cis-Isomere kann weiterhin gewonnen werden durch fraktionierte Kristallisation seiner Säureadditionssalze, die gebildet werden mit optisch aktiven Säuren wie z. B. (-)- und/oder (+)-Dibenzoylweinsäure.

Das cis-Isomere kann gegebenenfalls auch verestert werden mit einer optisch aktiven Säure wie (-)-Menthylxyessigsäure und die entstehenden diastereomeren Ester können anschließend durch konventionelle Methoden wie fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie getrennt werden.

Die cis-Hydroxyverbindung der Formel XIA wird mit Essigsäureanhydrid und sauren Katalysatoren wie Aluminiumchlorid, Bortrifluoridätherat und Zinn (IV)-chlorid acetyliert, wobei als Reagenz Bortrifluoridätherat besonders bevorzugt ist. Bei Anwendung eines großen Überschusses an Bortrifluoridätherat erfolgt auch gleichzeitig eine Entmethylierung, und nur die gewünschte Methoxylgruppe wird regiospezifisch demethyliert, wobei ein Verbindung der Formel XIIA erhalten wird, worin R den Rest  $-\text{COCH}_3$  darstellt. Die Hydrolyse dieser Verbindung mit einem Alkalimetallhydroxid führt zu Verbindungen der Formel XIIA mit  $\text{R} = \text{H}$ . Die Verbindung der Formel XIIA wird dann nach an sich bekannten Methoden, von denen zwei hier beschrieben werden, in das Chromon umgewandelt. Bei der ersten Methode wird die Verbindung der Formel XIIA mit  $\text{R} = \text{H}$  bei Raumtemperatur und in inerten Lösungsmitteln wie Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Kohlenwasserstofflösungsmitteln wie Hexan mit Essigester und Alkalimetall oder NaH, bevorzugt Natriummetall gerührt; ist der Ester eine niedrigsiedende Flüssigkeit wie im vorliegenden Beispiel, so ist es auch als Lösungsmittel verwendbar. Die Reaktion ist normalerweise nach ein bis zehn Stunden beendet und ergibt das Diketon der Formel XIII A mit  $\text{R} = \text{H}$ , das beim Rühren mit Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure zum Chromon der Formel IA zyklisiert wird. Bei der zweiten Methode wird eine Verbindung der Formel XIIA mit  $\text{R} = \text{Ac}$  verestert mit einer geeigneten Säure, z. B. Benzoesäure, und der erhaltene Ester mit einer Base, wie z. B. Alkalihydroxid, in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. THF, Dioxan oder Pyridin gerührt, wobei das Chromon der Formel IA gebildet wird. Dieses wird mit Pyridinhydrochlorid entmethoxyliert, um die Hydroxyverbindung der abgebildeten Formel IB zu erhalten. Unter Verwendung der entsprechenden Ester anstelle von Essigester lassen sich verschiedene 2-substituierte Chromone herstellen.

Das Dimethoxychromon der Formel IA kann außer mit  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BBr}_3$  oder  $\text{HBr}$ /Essigsäure auch mittels anderer saurer Reagenzien entmethoxyliert werden. Die Entmethoxylierung erfolgt durch Erhitzen der Dimethoxychromonderivate mit Pyridinhydrochlorid für einen Zeitraum von 2 bis 10 Stunden auf  $180^\circ\text{C}$ . In manchen Fällen kann die Zugabe von hochsiedenden Aminen zum Pyridinhydrochlorid vorteilhaft sein.

Das Syntheschema nach Figur 2 läßt sich zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit  $\text{R}_5 = \text{H}$ , Alkyl (von Methyl verschieden), Cycloalkyl, Aralkyl und Aryl anwenden. Verbindungen der Formel I, worin  $\text{R}_5$  dieselbe Bedeutung wie oben hat, lassen sich auch aus den entsprechenden N-Methylverbindungen, d. h.  $\text{R}_5 = \text{CH}_3$  (Verbindungen der Formel IB) nach einer der bekannten Methoden herstellen. Eine typische Arbeitsweise ist aus dem Schema der Figur 3 ersichtlich, wo eine Verbindung der Formel IB mit  $\text{R}_5 = \text{CH}_3$  nach Schutz der Hydroxylgruppen mit Bromcyan behandelt und danach sauer oder alkalisch zu Verbindungen mit  $\text{R}_5 = \text{H}$  (Verbindung der Formel XIV) hydrolysiert wird. Diese Verbindung ergibt bei Behandlung mit geeignet elektrophilen Reagenzien wie Halogeniden, Säurechloriden, Tosylaten oder Enonen Verbindungen mit  $\text{R}_5 = \text{Alkyl}$ , Cycloalkyl, Aralkyl oder Aryl, wobei die Verbindung der abgebildeten Formel XVII ein spezielles Beispiel darstellt. Gemäß Figur 3 wird 5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-(1'-cyclopropylmethyl-3'-hydroxy)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on der abgebildeten Formel XVII durch Peracetylierung von 5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on der Formel IB mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat bei  $80$ - $90^\circ\text{C}$  hergestellt. Das peracetylierte Produkt der Formel XIV wird mit Bromcyan in Chloroform verrührt und ergibt in Gegenwart von Kaliumcarbonat 5,7-Diacetyl-2-methyl-8-[4'-(3'-acetoxy-1'-cyan)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on der Formel XV, das bei 5 Stunden langem Erhitzen mit 2n-Salzsäure auf  $110^\circ\text{C}$  das hydrolysierte und N-entmethylierte Produkt 5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy)-

piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on der Formel XVI liefert. Beim Erhitzen mit Cyclopropylmethylchlorid in Isobutylalkohol erhält man daraus das N-Cyclopropylmethylderivat der abgebildeten Formel XVII.

Verbindungen der Formel I, worin R<sub>2</sub> Dialkylaminomethyl bedeutet, werden dadurch hergestellt, daß man das entsprechende Chromon mit R<sub>2</sub> = H mit einem sekundären Aminhydrochlorid und Paraformaldehyd in Dioxan oder alkoholischen Lösungsmitteln zum Rückfluß erhitzt. Verbindungen der Formel I mit R<sub>2</sub> = NO<sub>2</sub> werden zweckmäßig durch Verrühren des entsprechenden Chromons mit R<sub>2</sub> = H mit Essigsäure und konzentrierter Salpetersäure hergestellt. Verbindungen der Formel I mit R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub> erhält man aus den entsprechenden Nitroderivaten durch Hydrierung über 10 %igem Pd/C.

Verbindungen der Formel I, worin eine der R<sub>3</sub>-Gruppen für Brom steht, stellt man durch Verrühren der entsprechenden Chromone mit R<sub>3</sub> = H mit N-Bromsuccinimid in Dimethylformamid her.

Ein weiteres Merkmal der Erfindung ist, daß die durch die Formel I dargestellten erfindungsgemäßen Verbindungen pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie eine entzündungshemmende und immunomodulierende Wirkung an Laboratoriumstieren. Diese Eigenschaften werden durch Ergebnisse der nachfolgenden pharmakologischen Prüfungen belegt, die zur Beurteilung der erfindungsgemäßen Verbindungen und ihrer Salze durchgeführt wurden.

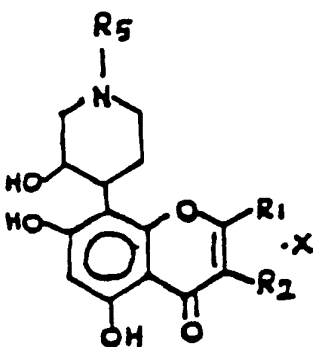
Systemische und entzündungshemmende Wirkung auf Carrageenininduziertes Pfortenödem an der Ratte

Männliche Charles Foster-Ratten (120-150 g) wurden 18 Stunden lang nüchtern gesetzt, mit Wasser ad libitum. Die in destilliertem Wasser gelöste Testverbindung wurde oral verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt destilliertes Wasser. 0,05 ml 0,5 %ige Carrageeninsuspension wurde subkutan in die Sohlenggend der linken Hinterpfote injiziert. Das Pfortenvolumen wurde unter Verwendung eines Differentialvolumenmeßgerätes nach Maclab von der Carrageenininjektion sowie 3 und 6 Stunden danach bestimmt. Die prozentuale Pfortenvolumenabnahme wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$\frac{\text{Mittleres Ödemvolumen in der Trägerkontrolle} - \text{Mittleres Ödemvolumen in der Testgruppe}}{\text{Mittleres Ödemvolumen in der Trägerkontrolle}} \times 100 = \% \text{ Pfortenvolumenabnahme}$$

Der ED<sub>50</sub>-Wert wurde aus der Dosis/Wirkungskurve berechnet. Pro Gruppe wurden je sechs Tiere eingesetzt.

Die Ergebnisse mit repräsentativen erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salzen sind in Tabelle 4 angeführt, wobei die Substituenten sich auf die folgende Formel Ia beziehen:




(Ia)

Tabelle 6

Verbindungen der Formel Ia

5

	Verbindung					ED <sub>50</sub> mg/kg p. o.
	cis	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	X	
10	(-)	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> 	HCl.H <sub>2</sub> O	10,0
	(-)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl	9,0
	(±)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl.1,5 H <sub>2</sub> O	10,5
15	(±)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl.H <sub>2</sub> O	6,8
	(-)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	HCl, 5H <sub>2</sub> O	5,8
	(±)	Phenyl	H	H	HCl, 2H <sub>2</sub> O	5,7
	(±)	2-Chlorphenyl	H	H	HCl, H <sub>2</sub> O	2,7
	(±)	4-Aminophenyl	H	H	2HCl, 2H <sub>2</sub> O	7,4
20	(±)	4-Chlorphenyl	H	H	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	7,0
	(±)	2,4-Dichlorphenyl	H	H	HCl, 2,5H <sub>2</sub> O	5,7
	(±)	4-Fluorphenyl	H	H	HCl, H <sub>2</sub> O	7,4
	(±)	2-Fluorphenyl	H	H	HCl, 2H <sub>2</sub> O	7,6
		2-Pyridyl	H	H	HCl, 5H <sub>2</sub> O	5,7
25	(-)	2-Chlorphenyl	H	H	HCl, 2H <sub>2</sub> O	2,4
	(-)	Phenyl	H	H	HCl, 5H <sub>2</sub> O	1,3

30

Umgekehrte passive Arthus-Reaktion (RPA) an der Ratte

Charles Foster-Ratten beider Geschlechter von 150-180 g Gewicht wurden in Gruppen von je sechs Tieren sortiert. 24 Stunden vor der Auslösung der RPA wurden die Ratten von der Mittellückengegend geschoren und über Nacht nüchtern gesetzt. Die Testverbindung wurden oral eine Stunde vor der Induzierung der Arthus-Reaktion verabreicht. Die RPA-Reaktion wurde durch intradermale Injektion von 0,1 ml entsprechend verdünntem Kaninchen-anti-BSA-Serum induziert. Sofort nach den intradermalen Injektionen erhielten die Ratten intravenös je 0,5 ml 0,4 %iges Rinderserumalbumin. Vier Stunden nach der intradermalen Exposition wurden die Tiergruppen jeweils durch Halsbruch getötet. Die gesamte Dicke der Haut wurde vom Rücken jedes Tieres entfernt, und eine Scheibe von 12 mm Durchmesser wurde mit einer Metallstanze an der Stelle der Antiseruminjektion ausgestanzt. Das Naßgewicht der Hautstelle wurde jeweils sobald wie möglich bestimmt. Das durch die RPA verursachte Ödem wurde als die Differenz (in mg ausgedrückt) zwischen dem Naßgewicht der mit Antikörper injizierten Stelle und der mit normalem Kaninchenserum injizierten Stelle gemessen.

Die Ergebnisse sind als prozentuale Hemmung bzw. Potenzierung des Ödems durch die Verbindung gegenüber dem in den unbehandelten Kontrolltieren induzierten Ödem ausgedrückt.

Die Ergebnisse mit repräsentativen erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salzen sind in Tabelle 7 angeführt.

50


55

Tabelle 7

Wirkung auf die umgekehrte passive Arthus-Reaktion (RPA) an der Ratte

5

Verbindung der Formel Ia

10	Verbindung				DOSIS mg/kg p.o.	% Hemmung	
	cis	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>			X
15	(-)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> - 	HCl.H <sub>2</sub> O	1,25	-
						2,5	23,0
						5,0	49,7
						10,0	-
						20,0	74,0
20	(-)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl	1,25	40,31
						2,5	39,11
						5,0	40,13
						10,0	45,17
						20,0	64,73
25	(±)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl.1/2 H <sub>2</sub> O	1,25	16,0
						2,5	34,31
						5,0	41,65
						10,0	43,60
						20,0	77,10
30	(±)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl.H <sub>2</sub> O	1,25	26,0
						2,50	32,0
						5,0	44,0
						10,0	55,0
						20,0	65,0
35	(-)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	HCl.H <sub>2</sub> O	1,25	-
						2,5	42,7
						5,0	41,3
						10,0	63,7
						20,0	72,1
40	(±)	Phenyl	H	CH <sub>3</sub>	HCl.2H <sub>2</sub> O	1,25	57,5
						2,5	55,6
						5,0	68,1
						10,0	90,6
						20,0	95,7
45	(±)	o-Chlorphenyl	H	CH <sub>3</sub>	HCl.H <sub>2</sub> O	1,0	37,0
						2,0	60,0
						4,0	80,0

55

Tabelle 7 (Fortsetzung)

5	Verbindung					Dosis mg/kg p. o.	% Hemmung
	cis	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	X		
10	(±)	2,4-Dichlor- phenyl	H	CH <sub>3</sub>	HCl.2,5 H <sub>2</sub> O	1,25	0
						2,5	41,7
						5,0	57,2
						10,0	49,5
						20,0	76,1
15	(±)	p-Fluorphenyl	H	CH <sub>3</sub>	HCl.H <sub>2</sub> O	1,25	24,4
						2,5	37,4
						5,0	61,5
						10,0	90,0
						20,0	86,2
20	(±)	o-Fluorphenyl	H	CH <sub>3</sub>	HCl.2H <sub>2</sub> O	1,25	0
						2,5	11,5
						5,0	52,7
25	(±)	2-Pyridyl	H	CH <sub>3</sub>	HCl.1,5 H <sub>2</sub> O	1,25	0
						2,5	12,0
						5,0	43,0
						10,0	90,0
						20,0	90,0
30	(-)	2-Chlorphenyl	H	CH <sub>3</sub>	HCl.1,5 H <sub>2</sub> O	1,25	34,0
						2,5	48,8
						5,0	70,0
						10,0	98,8
						20,0	-
35	(-)	Phenyl	H	CH <sub>3</sub>	HCl.1/2 H <sub>2</sub> O	1,25	-
						2,5	26,2
						5,0	64,5
						10,0	92,2
						20,0	-

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert, jedoch nicht eingeschränkt.

#### Beispiel 1

##### 1-Methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Man gibt N-Methylpiperidon (2,8 Mol) unter Rühren zu einer Lösung von Trimethoxybenzol (2,38 Mol) in Eisessig (750 ml), wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches unter 25°C hält. Nach beendeter Zugabe perlt man Chlorwasserstoff durch das Reaktionsgemisch, erhitzt 3 Stunden lang auf 95-100°C, engt dann ein und verdünnt den Rückstand mit Wasser. Die wäßrige Lösung wird mit Äther extrahiert, der Äther abgetrennt und die wäßrige Schicht mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gemacht. Der so erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Umkristallisieren aus Petroläther (60°-80°C) ergibt 550 g 1-Methyl-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin vom Schmelzpunkt 118-122°C.

Analyse: Berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>.0,5H<sub>2</sub>O

C, 66,17; H, 8,08; N, 5,14 %

Gefunden: C, 67,75; H, 7,56; N, 5,03 %



Beispiel 2(±)trans-3-Hydroxy-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin

Man tropft eine Lösung von  $\text{BF}_3$ -Ätherat (42 ml) in Diäthylenglykoldimethyläther (42 ml) zu einem gekühlten Gemisch aus 1-Methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (20 g) und Natriumborhydrid (12 g) in Diäthylenglykoldimethyläther (140 ml). Man erhitzt eine Stunde lang auf  $50^\circ\text{C}$  und behandelt das abgekühlte Reaktionsgemisch dann mit Wasser (20 ml) und danach mit konzentrierter  $\text{HCl}$  (116 ml). Man rührt zwei Stunden lang bei  $50-60^\circ\text{C}$ , kühlt ab und macht mit Natronlauge alkalisch. Dann wird Wasserstoffperoxydlösung (30 %, 20 ml) dazugegeben und unter Rühren zwei Stunden lang auf  $50-60^\circ\text{C}$  erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und mit Essigester extrahiert. Der Essigesterextrakt wird im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand säuert man mit 2n- $\text{HCl}$  an, extrahiert mit Essigester und trennt die organische Schicht ab. Die wäßrige Schicht wird dann mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei man einen festen Rückstand erhält, der aus heißem Wasser umkristallisiert wird, was trans-3-Hydroxy-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin (12 g) ergibt. Ausbeute: 12 g; Schmelzpunkt  $88^\circ - 89^\circ\text{C}$ .

Analyse: Verbindung als Oxalat, berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot 0,5(\text{COOH})_2 \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$

C, 56,5; H, 7,5; N, 4,12 %

Gefunden: C, 56,37; H, 8,14; N, 4,84 %

Beispiel 3(±)1-Methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin-3-on

Zu einer auf  $-60^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von Oxalkylchlorid (20 ml) in trockenem Methylenchlorid (500 ml) tropft man Dimethylsulfoxyd (35 ml) unter Stickstoff und rührt 5-10 Minuten lang. Dann versetzt man mit einer Lösung von (±)-trans-3-Hydroxy-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1-methyl-piperidin (62 g) in Methylenchlorid (300 ml), während man die Temperatur des Reaktionsgemisches bei  $-60^\circ\text{C}$  hält. Nach der Zugabe rührt man 15 Minuten lang und gibt Triäthylamin (155 ml) dazu. Dann läßt man das Reaktionsgemisch sich auf eine Temperatur von  $-30^\circ\text{C}$  erwärmen, verdünnt mit Wasser und macht mit Natriumcarbonat alkalisch.

Die organische Schicht wird abgetrennt und die wäßrige Schicht mit Essigester extrahiert. Die organischen Schichten werden vereinigt, mit Sole gewaschen, über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und zu einem festen Rückstand eingeeengt, der beim Kristallisieren aus Isopropanol das gewünschte Produkt (47 g) vom Schmelzpunkt  $110-112^\circ\text{C}$  ergibt.

Analyse: Verbindung als Hydrochlorid, berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Cl}$

C, 51,2; H, 7,39; N, 3,98; Cl, 10,09 %

Gefunden: C, 51,77; H, 7,16; N, 3,75; Cl, 11,45 %

Beispiel 4(±)cis-3-Hydroxy-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1-methyl-piperidin

Man gibt Natriumborhydrid (10 g) unter Rühren zu einer am Rückfluß siedenden Lösung von 1-Methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin-3-on in absolutem Äthanol. Dann wird noch eine Stunde weitergerührt und am Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Wasser, engt dann zur Entfernung des Äthanol ein und extrahiert mit Chloroform. Der Chloroformextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zu einem festen Rückstand eingeeengt, der beim Kristallisieren aus Aceton das erwünschte Produkt (29,2 g) vom Schmelzpunkt  $124-125^\circ\text{C}$  ergibt.

Analyse: Verbindung als  $\text{HCl}$ -Salz; berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Cl}$

C, 56,69; H, 7,55; N, 4,4; Cl, 11,18 %

Gefunden: C, 56,78; H, 7,72; N, 3,93; Cl, 11,91 %

Beispiel 5(±)cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin

Man tropft  $\text{BF}_3$ -Ätherat (107,6 ml) zu einer Lösung von cis-3-Hydroxy-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin (35 g) in Methylenchlorid (500 ml) unter Kühlen im Eisbad. Danach werden 76,2 ml Acetanhydrid tropfenweise hinzugefügt. Dann rührt man das Reaktionsgemisch 24 Stunden lang bei Raumtemperatur, verdünnt mit Wasser, macht mit Natriumcarbonat alkalisch und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Extrakt wird eingeeengt und der Rückstand (37 g) in Methanol (200 ml) gelöst und 2 Stunden lang mit 5%iger wäßriger Kalilauge (500 ml) gerührt. Dann engt man im Vakuum ein und extrahiert den Rückstand mit Chloroform. Der nach Einengen des Chloroformextrakts erhaltene Rückstand wird dann durch Chromatographie über Silicagel gereinigt, wobei man cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin (28 g) vom Schmelzpunkt  $215-218^\circ\text{C}$  (als  $\text{HCl}$ -Salz) erhält.

Analyse: Verbindung als HCl-Salz, berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>Cl

C, 55,57; H, 6,94; N, 4,05; Cl, 10,27 %

Gefunden: C, 55,24; H, 7,04; N, 3,88; Cl, 10,40 %

5 Beispiel 6:

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von cis/trans-5,7-Dimethoxy-2-(R<sub>1</sub>)-8-[4'-(3'-hydroxy-1-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-one

Die Lösung von cis/trans-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4,6-dimethoxy-2'-hydroxy)phenyl-1-methylpiperidin (1 Äquival.) wird mit einem geeigneten Ester (3 Äquival.) und Na-Metall (~10 Äquival.) oder Na-Hydrid (10 Äquival.) in trockenem Dioxan oder Dimethylformamid bei Raumtemperatur bzw. bei 70 - 80°C (siehe Tabelle 8) gerührt. Dann wird vorsichtig Wasser zugegeben und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, etwas eingengt, mit HCl-Gas gesättigt und anschließend eine Stunde gerührt. Die Lösung wird dann durch Zugabe von Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingengt und mit Hilfe von Säulenchromatographie (über Silicagel) gereinigt. Anschließend kann eine Dünnschichtchromatographie (5% Methanol in CHCl<sub>3</sub> + 1 Vol.-% NH<sub>4</sub>OH: Rf-Wert 0,5 - 0,7) durchgeführt werden.

Mit dem angegebenen allgemeinen Verfahren wurden die in der folgenden Tabelle 8 und im Beispiel 6a angeführten Verbindungen hergestellt:

20

Tabelle 8

Herstellung von cis/trans-Verbindungen der Formel Ie  
(R<sub>2</sub> = H, R<sub>4</sub> = OH, R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> = CH<sub>3</sub>; freie Base)

R <sub>1</sub>	Ester	Lösungsmittel	Base	Temp.	Fp. °C
Methyl (±)	Ethylacetat	Ethylacetat	Na	Rückfluß	236-38
" (±)	"	"	"	"	228-29
" (-)	"	"	"	"	228-30
Ethyl (±)	Ethylpropionat	Ethylpropionat	"	70-80°C	240-42 (HCl)
30 n-Propyl (±)	Ethylbutyrat	Dioxan	"	"	196-97
" (±)	"	"	"	"	202-04
" (-)	"	"	"	"	202-04
n-Butyl (±)	Ethylvaleriat	"	"	"	
Phenyl (±)	Methylbenzoat	DMF	NaH	RT	232-34 (HCl)
35 " (-)	"	"	"	"	225-27
2-Chlorphenyl (±)	Methyl-2-chlorbenzoat	"	"	"	190-91 (HCl)
" (-)	"	"	"	"	110
40 p-Bromphenyl (±)	Methyl-2-brombenzoat	"	"	"	167-70
p-Chlorphenyl (±)	Methyl-2-chlorbenzoat	"	"	"	
2,4-Dichlorphenyl (±)	Methyl-2,4-dichlorbenzoat	"	"	"	179-81 (HCl)
45 2-Fluorphenyl (±)	Methyl-2-fluorbenzoat	"	"	"	
4-Fluorphenyl (±)	Methyl-4-fluorbenzoat	"	"	"	212-14
4-Methylphenyl (±)	Methyl-4-methylbenzoat	"	"	"	185
50 2-Pyridyl (±)	Methylpicolinat	"	"	"	208-10
4-Pyridyl (±)	Methylisonicotinat	"	"	"	215-17

55 Beispiel 6a:

cis-5,7-Dimethoxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on

Man erhitzt eine Lösung von cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin (10 g) in Essigester (500 ml) zum Rückfluß und gibt Natrium (7 g) in kleinen Anteilen dazu. Man rührt und

erhitzt 2 bis 3 Stunden lang am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit Wasser verdünnt und die organische Schicht abgetrennt. Diese wird dann auf das halbe Volumen eingeeengt, mit konzentrierter HCl (10 ml) behandelt und etwa eine Stunde lang gerührt. Dann verdünnt man mit Wasser, macht die wäßrige Schicht mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Der Chloroformextrakt wird über wasserfreiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeeengt und durch Säulenchromatographie über Silicagel gereinigt, wobei man das erwünschte Produkt (8 g) erhält. Umkristallisiert aus Chloroform/Petroläther, Schmelzpunkt 236-238°C (HCl-Salz).

Analyse: Verbindung als Dihydrochlorid, berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>  
C, 50,46; H, 6,66; N, 2,68; Cl, 15,87 %

Beispiel 7:

Allgemeines Demethylierungsverfahren zur Herstellung von cis/trans-5,7-Dihydroxy-2-(R<sub>1</sub>)-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid: Dimethoxychromon (1,0 g), Pyridinhydrochlorid (5 - 10 g) und Chinolin (0,5 ml) werden gemischt und 2 - 3 Stunden auf 180 - 190°C erhitzt. Man läßt die Reaktionsmischung dann abkühlen, gibt Wasser (1 ml) hinzu und macht basisch durch Zugeben von festem Natriumcarbonat. Das halbfeste Produkt wird gründlich mit 20 % Methanol in Chloroform extrahiert, die organische Phase eingeeengt und mit Hilfe von Säulenchromatographie (Silicagel; 15 Vol.-% Methanol in Chloroform unter Zusatz von 1 Vol.-% NH<sub>4</sub>OH als Element; Rf: 0,4 - 0,7) gereinigt. Durch Behandlung mit ätherischem HCl erhält man das Hydrochlorid-Salz.

Mit dem angegebenen allgemeinen Verfahren werden die in der folgenden Tabelle 9 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 9

(Formel Ie mit R<sub>2</sub> = R<sub>8</sub> = R<sub>9</sub> = H, R<sub>4</sub> = OH)

R <sub>1</sub>	X	mp °C	[Alpha] <sup>20</sup> <sub>D</sub>
Methyl	HCl	237 - 240	(±)
Methyl	HCl	243	+ 29,5°
Methyl	HCl	241-242	- 27,5°
Ethyl	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	230 -233	(±)
n-Propyl	HCl, H <sub>2</sub> O	190 - 192	(±)
n-Propyl	HCl, 0,5H <sub>2</sub> O	197 - 200	+ 33,01°
n-Propyl	HCl, 0,5H <sub>2</sub> O	198 - 201	- 25,91
Phenyl	HCl, 2H <sub>2</sub> O	273 - 275	(±)
Phenyl	HCl, H <sub>2</sub> O	266 - 269	- 50,4°
2-Chlorophenyl	HCl, H <sub>2</sub> O	198 - 200	(±)
2-Chlorophenyl	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	190 - 194	- 3,4°
4-Bromophenyl	HCl, 2H <sub>2</sub> O	215	(±)
4-Chlorophenyl	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	225	(±)
2,4-Dichlorophenyl	HCl, 2,5H <sub>2</sub> O	165 - 166	(±)
2-Fluorophenyl	HCl, 2H <sub>2</sub> O	263 - 265	(±)
4-Fluorophenyl	HCl, H <sub>2</sub> O	285 - 287	(±)
4-Methylphenyl	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	247 - 249	(±)
2-Pyridyl	HCl, 1,5H <sub>2</sub> O	229	(±)
4-Pyridyl	2HCl, 2H <sub>2</sub> O	278 - 280	(±)

Beispiel 8

Spaltung von (±)-cis-3-Hydroxy-1-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-piperidin

Man löst die racemische cis-3-Hydroxyverbindung (90 g) in Methanol (300 ml), versetzt mit (-)-Dibenzoylweinsäure (126,4 g) in Methanol (200 ml) und erhitzt zum Sieden. Dann gibt man langsam Diisopropyläther (ca. 500 ml) dazu und läßt die klare Lösung abkühlen. Dabei kristallisiert das Tartratsalz langsam aus. Dieses wird abfiltriert und fünfmal aus Methanol/Diisopropyläther umkristallisiert, [Alpha]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +

48,3° (MeOH). Das Tartratsalz (43 g) wird in Wasser (200 ml) suspendiert, mit Salzsäure (2n, 100 ml) versetzt und gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Essigester extrahiert (5 mal je 100 ml). Die Weinsäure wird aus dem Essigesterextrakt zurückgewonnen. Die wäßrige Schicht wird mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei man die (+)-3-Hydroxyverbindung, 17,7 g, Schmelzpunkt 109-111°C,  $[\text{Alpha}]_D^{20} = +53,81^\circ$  (Methanol) erhält.

Die Filtrate von den Tartratkristallisationen werden vereinigt und die freie Base wie oben beschrieben zurückgewonnen. Man löst die freie Base (20 g) in Methanol (110 ml), versetzt mit (+)-Dibenzoylweinsäure (29 g) und erhitzt die Lösung zum Sieden. Dann gibt man langsam Diisopropyläther (110 ml) dazu. Beim Stehen bei Raumtemperatur kristallisiert das Tartrat aus. Es wird abfiltriert und dreimal aus Methanol/Diisopropyläthergemisch umkristallisiert. Ausbeute: 20,2 g,  $[\text{Alpha}]_D^{20} = -49^\circ$  (MeOH). Die freie Base wird wie oben beschrieben isoliert, Ausbeute: 8,2 g, Schmelzpunkt 109 - 111°C,  $[\text{Alpha}]_D^{20} = -54,13^\circ$  (Methanol).

Optisch reine Isomere wurden aus optisch reinen ( $\pm$ )- oder (-)-cis-3-hydroxy-4-(3-Acetyl-4,6-dimethoxy-2-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin wie in den folgenden Beispielen 9 und 10 hergestellt:

#### Beispiel 9

##### (-)-cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin

Man behandelt (-)-cis-3-Hydroxy-4-(2',4',6'-trimethoxy-phenyl)-1-methylpiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 5, was (-)-cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin vom Schmelzpunkt 184-86°C,  $[\text{Alpha}]_D^{20} = -32,63^\circ$  (MeOH, c = 0,614), ergibt.

#### Beispiel 10

##### (+)-cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin

Man behandelt (+)-cis-3-Hydroxy-4-(2',4',6'-trimethoxy-phenyl)-1-methylpiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 5, was (+)-cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin vom Schmelzpunkt 184-85°C,  $[\text{Alpha}]_D^{20} = +34,47^\circ$  (MeOH, c = 0,586), ergibt.

#### Beispiel 11

##### (-)-cis-5,7-Dimethoxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on

Man behandelt (-)-cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 6, was (-)-cis-5,7-dimethoxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on vom Schmelzpunkt 228-30°C,  $[\text{Alpha}]_D^{20} = -80,59^\circ$  (MeOH, c = 0,59) liefert.

#### Beispiel 12

##### (+)-cis-5,7-Dimethoxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on

Man behandelt (+)-cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-di-methoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 6, was (+)-cis-5,6-dimethoxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on vom Schmelzpunkt 228-29°C,  $[\text{Alpha}]_D^{20} = +84,1^\circ$  (MeOH, c = 0,618), liefert.

#### Beispiel 13

##### cis-5,7-Dihydroxy-2-äthyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid

Man behandelt cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin wie in Beispiel 6 mit Propionsäureäthylester anstelle von Essigester und entmethoxyliert das Produkt wie in Beispiel 7 beschrieben, was cis-5,7-Dihydroxy-2-äthyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 230-33° liefert.

Analyse: berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

C, 53,3; H, 6,53; N, 3,66; Cl, 9,28 %

Gefunden: C, 53,1; H, 6,51; N, 3,83; Cl, 9,45 %

#### Beispiel 14

##### cis-5,7-Dihydroxy-2-n-propyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid

Man behandelt cis-3-Hydroxy-4-(3'-acetyl-4',6'-dimethoxy-2'-hydroxy)-phenyl-1-methylpiperidin wie in Beispiel 6 mit Buttersäureäthylester anstelle von Essigester und entmethoxyliert das Produkt wie in Beispiel 7 beschrieben, was cis-5,7-Dihydroxy-2-n-propyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 190-92°C liefert.

Analyse: Berechnet für  $C_{20}H_{27}N=5.HCl.H_2O$

C, 55,74; H, 6,70; N, 3,61; Cl, 9,16 %

Gefunden: C, 56,25; H, 6,65; N, 3,52; Cl, 9,39 %

5 Beispiel 15

cis-(-)-5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on

Man erhitzt cis-(-)-5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-3'-hydroxy-1'-methyl]-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on (5 g) mit Essigsäureanhydrid (25 ml) und Natriumacetat (4,5 g) 12 Stunden lang auf 90°C. Das Essigsäureanhydrid wird im Hochvakuum abdestilliert und der Rückstand mit Essigester angerührt. Der in Essigester lösliche Anteil wird zur Trockne eingeengt. Den Rückstand löst man in trockenem Chloroform (27 ml), gibt wasserfreies Kaliumcarbonat (5 g) dazu und kühlt auf 0°C ab. Bromcyan (6 g) in trockenem Chloroform (25 ml) wird dazugetroffen. Nach der Zugabe rührt man das Reaktionsgemisch 4-5 Stunden lang bei 40-50°C, filtriert und wäscht das Filtrat mit einer kleinen Menge Sole, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird auf dem Dampfbad 7-8 Stunden lang mit 1n Salzsäure (30 ml) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe festen Natriumcarbonats alkalisch gemacht und eingeengt. Den Rückstand läßt man durch eine HP-20-Säule laufen und eluiert das Produkt mit 20%igem Me-OH in H<sub>2</sub>O. Das Produkt wird aus MeOH/Diisopropyläther kristallisiert, Schmelzpunkt 300°C,  $[\text{Alpha}]_D^{20} = -11,38^\circ$  (MeOH, c = 0,9).

Analyse: Verbindung als Hydrochloridsalz, berechnet für  $C_{15}H_{18}NO_5Cl$

C, 55,00; H, 5,53; N, 4,27; Cl, 10,81 %

20 Gefunden: C, 54,33; H, 5,59; N, 3,93; Cl, 11,21 %

Analyse: Berechnet für  $C_{20}H_{27}NO_5.HCl.H_2O$

C, 55,74; H, 6,70; N, 3,61; Cl, 9,16 %

Gefunden: C, 56,25; H, 6,65; N, 3,52; Cl, 9,39 %

25

Beispiel 16

cis-(-)-5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-(1-cyclopropylmethyl-3'-hydroxy)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid

Man vermischt cis-(-)-5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on (1,0 g), Cyclopropylmethylketon (1,5 ml), Isobutanol (15 ml) und Kaliumcarbonat (3 g) und erhitzt 15 Stunden lang auf 90°C. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und der Rückstand mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und über Silicagel säulenchromatographiert. Die Verbindung wird mit 6%igem MeOH in Chloroform eluiert. Durch Zusatz von ätherischer HCl stellt man das Hydrochlorid her, Ausbeute 0,7 g, Schmelzpunkt 249-51°C,  $[\text{Alpha}]_D^{20} = -35,4^\circ$  (MeOH, c = 0,571).

35 Analyse: Berechnet für  $C_{19}H_{26}NO_6Cl$

C, 57,07; H, 6,51; N, 3,75; Cl, 8,87 %

Gefunden: C, 57,18; H, 6,51; N, 3,75; Cl, 9,44 %

40

45

50

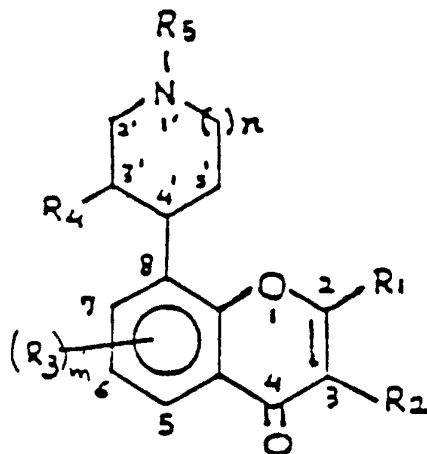
55

PATENTANSPRÜCHE

5

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

10



(I),

15

20

25

worin bedeuten:

30

R<sub>1</sub> Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, Aryl, Carboxyl oder eine Aldehyd- oder -COO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Gruppe,

35

R<sub>2</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Nitro, Amino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylaminomethyl oder ein Halogenatom,

R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Nitro, Halogen, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- oder di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino,

40

R<sub>4</sub> Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aryloxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino oder di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino,

R<sub>5</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cyclalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl oder Aroyl,

45

n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2,

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3

50

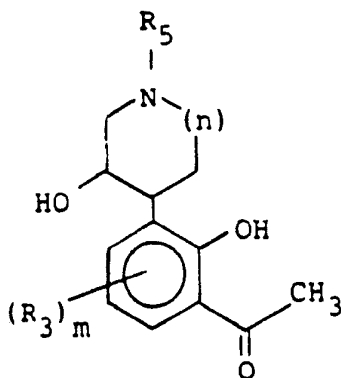
sowie deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und optischen Isomeren,

**dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel XII**

55

5

10



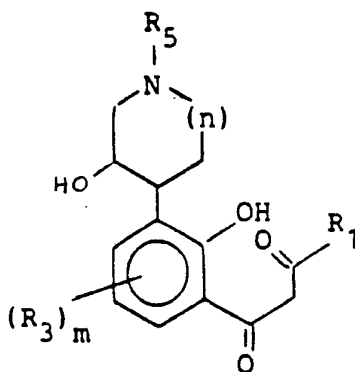
15

worin  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $n$  und  $m$  die genannte Bedeutung haben, mit einem Alkalimetall oder Alkalimetallhydrid und dem Alkylester einer Säure der Formel  $R_1\text{-COOAlkyl}$ , wobei  $R_1$  die zur Formel I genannte Bedeutung hat, umsetzt zu einem Diketon der Formel XIII

20

25

30

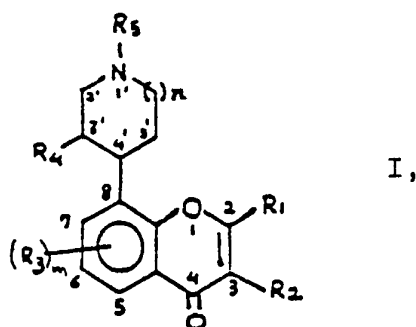


35

und die erhaltene Verbindung durch Umsetzen mit einer Mineralsäure zyklisiert zu einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $m$  und  $n$  die angegebene Bedeutung haben,  $R_4$  die Hydroxygruppe und  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, worin  $R_5$   $\text{CH}_3$  bedeutet, nach Schutz der Hydroxylgruppen mit Bromcyan umsetzt und die erhaltene Verbindung sauer oder alkalisch umsetzt zu einer Verbindung der Formel I, worin  $R_5$  Wasserstoff bedeutet, mit geeigneten elektrophilen Reagenzien wie Halogeniden, Säurechloriden, Tosylaten oder Enonen zu Verbindungen der Formel I umsetzt, worin  $R_5$  unsubstituiertes oder substituiertes  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ , Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$  oder  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$  bedeutet, gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, mit einem sekundären Aminhydrochlorid und Paraformaldehyd umsetzt zu einer Verbindung der Formel I, worin  $R_2$  Dialkylaminomethyl bedeutet, oder gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, nitriert zu einer Verbindung der Formel I, worin  $R_2$   $\text{NO}_2$  bedeutet, gegebenenfalls eine Verbindung der Formel I, worin  $R_2$   $\text{NO}_2$  darstellt, hydriert zu einer Verbindung der Formel I, worin  $R_2$  die Aminogruppe darstellt, und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, in der  $R_4$  für Hydroxy steht, nach bekannten Methoden zu einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der  $R_4$  für Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkanoyloxy}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy-carbonyl}$ , Aryloxy, Amino,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylamino}$  oder Di- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{amino}$  steht, umsetzt.

55

2. Verbindungen der Formel I



worin bedeuten:

20  $R_1$  Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl, Aryl, Carboxyl oder eine Aldehyd- oder -COO- $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-Gruppe,

25  $R_2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Nitro, Amino, Di- $C_1$ - $C_4$ -alkylamino oder Di- $C_1$ - $C_4$ -alkylaminomethyl oder ein Halogenatom,

30  $R_3$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, Nitro, Halogen, Amino,  $C_1$ - $C_4$ - oder di- $C_1$ - $C_4$ -alkylamino,

$R_4$  Wasserstoff, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyloxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl, Aryloxy, Amino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino der di-( $C_1$ - $C_4$ -alkyl)amino,

$R_5$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, substituiertes  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyl oder Aroyl,

35 n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2,

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3,

40 mit Ausnahme der Verbindung 5,7-Dihydroxy-2-methyl-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on sowie deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und optischen Isomeren.

45 3. Verbindungen gemäß Anspruch 2, worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_5$  die genannte Bedeutung haben,  $R_3$  und  $R_4$  die Hydroxylgruppe, m die Zahl 2 und n die Zahl 1 bedeuten.

50 4. Verbindungen gemäß Anspruch 2, worin  $R_1$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,  $R_2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,  $R_3$  und  $R_4$  jeweils die Hydroxygruppe,  $R_5$   $C_1$ - $C_3$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_5$ -Cycloalkyl, m die Zahl 2 und n die Zahl 1 bedeuten.

55 5. cis-(±)-2-(2-Chlorphenyl)-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on sowie dessen pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

6. cis-(-)-2-(2-Chlorphenyl)-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on sowie dessen pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.



7. cis-(-)-2-Phenyl-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on sowie dessen pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

8. cis-(±)-2-Phenyl-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on sowie dessen pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10

9. cis-(±)-2-(p-Fluorphenyl)-5,7-dihydroxy-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on sowie dessen pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

10. cis-(±)-2-(2-pyridyl)-8-[4'-(3'-hydroxy-1'-methyl)-piperidinyl]-4H-benzopyran-4-on sowie dessen pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20

11. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2 oder einem pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalz.

25

12. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 2 zur Herstellung eines Arzneimittels mit entzündungshemmender und/oder immunmodulierender Wirkung.

Hiezu 3 Blatt Zeichnungen

30

35

40

45

50

FIG. 1

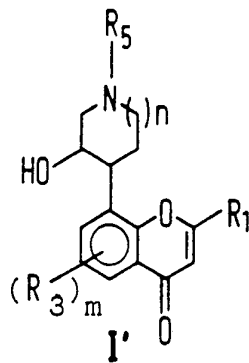
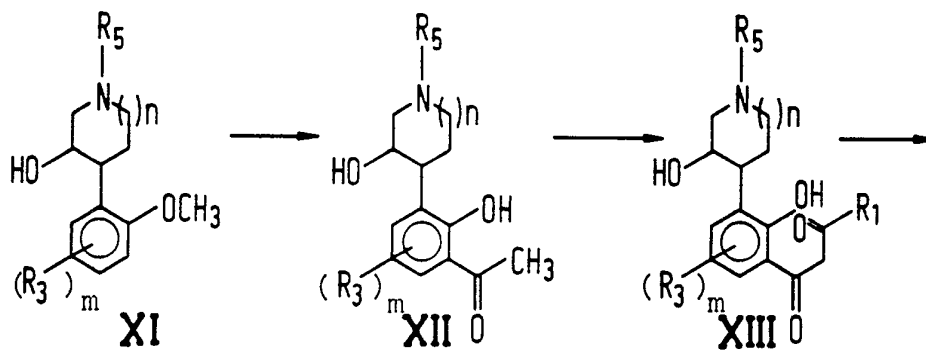
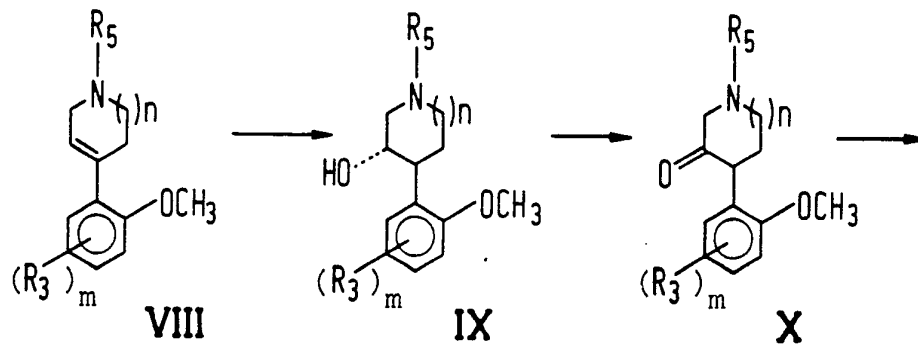


FIG.2

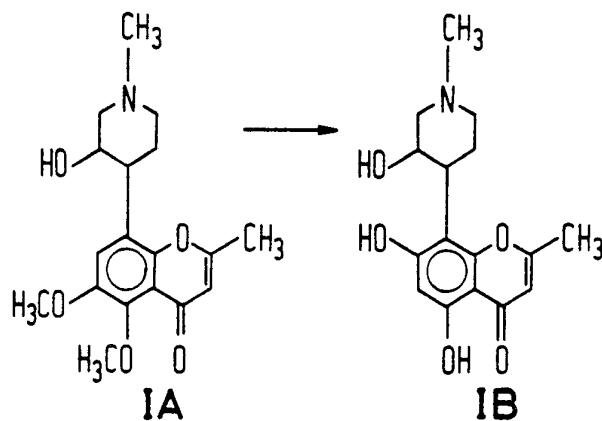
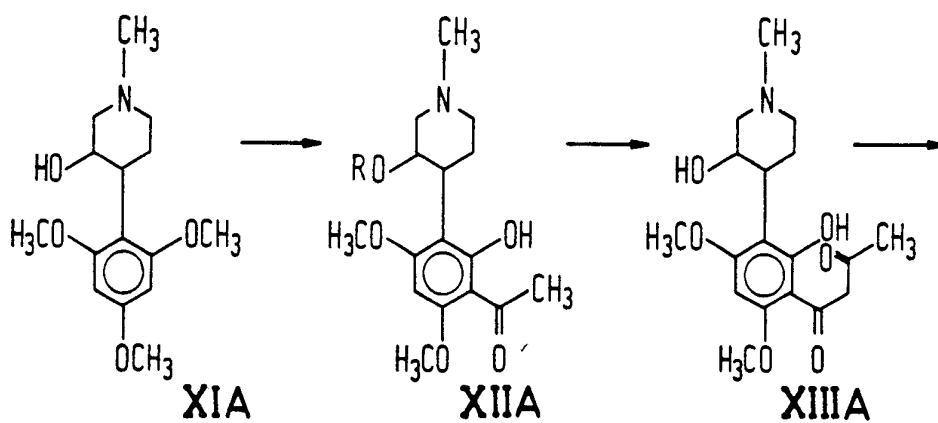
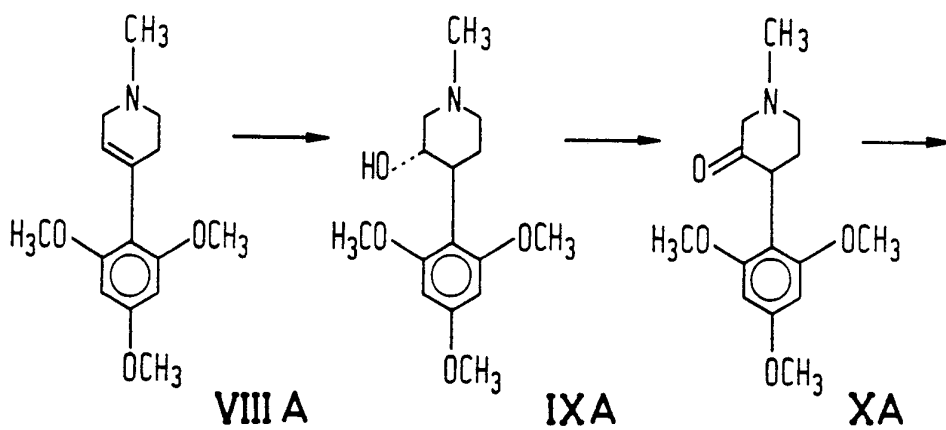


FIG.3

