

# PATENTSCHRIFT 148 634

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	148 634	(44)	03.06.81	Int. Cl. <sup>3</sup>	3(51) C 07 D 405/12
					C 07 D 401/12
(21)	AP C 07 D / 218 398	(22)	10.01.80		
(31)	P 29 01 336.3	(32)	15.01.79	(33)	DE

---

(71) siehe (73)

(72) Friebe, Walter-Gunar, Dr.rer.nat.; Winter, Werner, Dr.rer.nat.; Thiel, Max, Dr.rer.nat.; Roesch, Androniki, Dr.med.; Wilhelms, Otto-Henning, Dr.rer.nat., DE

(73) BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, Mannheim-Waldhof, DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

---

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Arylether

---

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Arylether-Derivate der allgemeinen Formel I, in der A ein Sauerstoffatom oder die Gruppe N-R<sub>1</sub> darstellt, wobei R<sub>1</sub> Wasserstoff oder ein niederer Alkylrest sein kann; R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest; R<sub>4</sub> Wasserstoff oder die Hydroxyl-Gruppe; R<sub>5</sub> Wasserstoff oder eine Acyl-Gruppe; R<sub>7</sub> Wasserstoff, einen niederen Alkylrest oder einen niederen Alkanoylrest und R<sub>8</sub> Wasserstoff, einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkoxyrest oder die Hydroxylgruppe bedeuten und deren pharmakologisch verträgliche Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung bei der Bekämpfung von allergischen Krankheiten.

Verfahren zur Herstellung von Arylether-DerivatenAnwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Arylether-Derivaten. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere für die Behandlung allergischer Erkrankungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben über Verfahren zur Herstellung von Arylether-Derivaten bekannt. Es sind auch keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen bisher zur Bekämpfung allergischer Erkrankungen angewandt wurden.

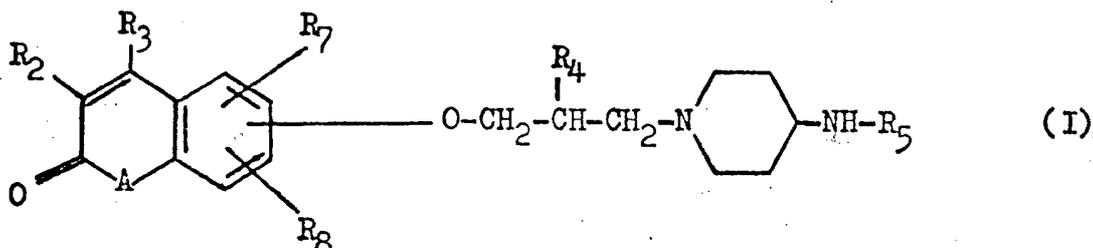
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens, mit dem neue Arylether-Derivate in guter Ausbeute hergestellt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete Ausgangskomponenten und geeignete Verfahrensbedingungen aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Arylether-Derivate der allgemeinen Formel I



hergestellt,

in der

- A ein Sauerstoffatom oder die Gruppe N-R<sub>1</sub> darstellt, wobei R<sub>1</sub> Wasserstoff oder ein niederer Alkylrest sein kann,
- R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest,
- R<sub>4</sub> Wasserstoff oder die Hydroxyl-Gruppe,
- R<sub>5</sub> Wasserstoff oder eine Acyl-Gruppe,
- R<sub>7</sub> Wasserstoff, einen niederen Alkylrest oder einen niederen Alkanoylrest und
- R<sub>8</sub> Wasserstoff, einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkoxyrest oder die Hydroxylgruppe

bedeuten und deren pharmakologisch verträgliche Salze, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung bei der Bekämpfung von allergischen Krankheiten.

Weiterhin betrifft die Erfindung pharmazeutische Präparate mit einem Gehalt an Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung solcher Präparate, wobei die erfindungsgemäßen Substanzen gegebenenfalls in der Form von Salzen nichttoxischer anorganischer oder organischer Säuren Anwendung finden.

Die niederen Alkyl-Gruppen der Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_7$  und  $R_8$  können geradkettig und verzweigt sein und enthalten 1-6, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome.

Eine niedere Alkoxy-Gruppe des Substituenten  $R_8$  kann 1-6, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome enthalten. Eine niedere Alkanoyl-Gruppe des Substituenten  $R_7$  enthält 1-6 Kohlenstoffatome, vorzugsweise versteht man hierunter die Acetyl-Gruppe.

Die Acyl-Gruppen des Substituenten  $R_5$  können Niederalkanoyl-Gruppen, beispielsweise die Acetyl-Gruppe, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, durch Aryl, beispielsweise Phenyl, oder durch Hetaryl, beispielsweise Benzthiazol-Derivate, substituiert sind, Niederalkanoyl-Gruppen, die durch gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten tragendes Aryl substituiert sind, beispielsweise eine gegebenenfalls substituierte Cinnamoyl-Gruppe, oder carbocyclische sowie heterocyclische Aroyl-Gruppen bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxyl, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederacyloxy, Carboxyl, Nitro, Amino, Nitril, Trifluormethyl, Carbamoyl oder Benzyl substituiert sein können. Die Niederalkyl-Reste in den genannten Gruppen enthalten jeweils 1-6, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome.

Heterocyclische Aroyl-Gruppen können ein oder mehrere Heteroatome enthalten. Bevorzugt sind beispielsweise der Furancarboxyl-, der Thiophencarboxyl- und der Pyridincarboxyl-Rest. Carbocyclische Aroyl-Gruppen sind beispielsweise Benzoyl-Reste.

Desweiteren kann  $R_5$  den Säurerest einer Cycloalkylcarbonsäure darstellen, wobei unter Cycloalkyl vorzugsweise der Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptyl-Rest verstanden wird.

Ferner sind unter Acylgruppen auch Saeurereste von Sulfonsaeuren wie z.B. Benzolsulfonsaeure und Methansulfonsaeure zu verstehen.

Als Halogenatome kommen Fluor, Chlor und Brom in Frage.

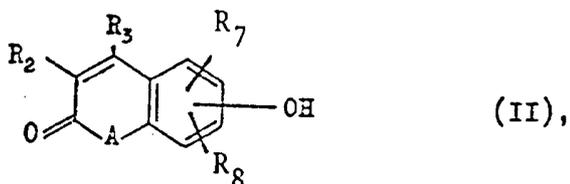
Ausser den in den Beispielen genannten Verbindungen sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung insbesondere alle Substanzen, die jede moegliche Kombination der in den Beispielen genannten Substituenten aufweisen.

In der DE-OS 19 32 384 und DE-OS 21 23 924 sind Piperazine beschrieben, die über eine Oxypropyl-Gruppe mit einem 2-Oxo-1,2-dihydro-chinolin- bzw. einem Cumarin-Rest verbunden sind, wobei die Chinoline eine ausgeprägte coronargefäßerweiternde Wirkung aufweisen. Es wurde nun gefunden, daß Chinoline und Cumarine, die über eine Oxyalkyl-Gruppe mit einem Piperidin-Ring verbunden sind, eine ausgeprägte antiallergische Wirkung aufweisen, wie sie im pharmakologischen Test der passiven cutanen Anaphylaxie (PCA-Test) in vivo bei Ratten nachgewiesen werden kann. So wurde gefunden, daß von dem Handelsprodukt Diethylcarbamazin (1-Diethylcarbamazoyl-4-methyl-piperazin) ca. vierzigmal mehr Substanz eingesetzt werden muß, als von der Verbindung 7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin, um eine vergleichbare Inhibierung der passiven cutanen anaphylactoiden Reaktion zu erreichen. Außerdem zeigen sie einen starken Antihistamineffekt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können daher besonders vorteilhaft bei der Bekämpfung von allergischen Krankheiten, beispielsweise von allergischem Asthma, Heuschnupfen und Urticaria, verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich auf verschiedene Weise zu Substanzen weiterverarbeiten, die ebenfalls pharmakologische Wirksamkeit, insbesondere antiallergische oder antihypertensive Wirksamkeit, aufweisen. Sie stellen daher auch wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen Stoffen dar.

Das erfindungsgemaesse Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man in an sich bekannter Weise

eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der

A, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der

X und Y reaktive Reste bedeuten und R<sub>6</sub> Wasserstoff, die Hydroxy-Gruppe oder auch zusammen mit Y ein Sauerstoffatom sein kann,

und einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der

R<sub>5</sub> die obengenannte Bedeutung hat, umgesetzt, anschließend gewünschtenfalls die Gruppe R<sub>5</sub> durch bekannte Verfahren in eine andere Gruppe R<sub>5</sub> umwandelt, für den Fall, daß R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls nachträglich N-alkyliert und das erhaltene Reaktionsprodukt gewünschtenfalls in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

Beispielsweise kann eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit einem bestimmten Substituenten R<sub>5</sub> durch Verseifen und nachfolgende Acylierung mit einer Verbindung R<sub>5</sub> - Z, wobei Z einen reaktiven Rest und R<sub>5</sub> eine andere, durch den Anspruch umfaßte Gruppe bedeutet, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit einem anderen Substituenten R<sub>5</sub> umgewandelt werden. Ferner läßt sich in bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der der Substituent R<sub>5</sub> eine Nitro-Gruppe enthält, durch Reduktion in eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer Amino-Gruppe im R<sub>5</sub>-Substituenten überführen.

Als reaktive Reste X und Y der Verbindungen der allgemeinen Formel III kommen alle üblichen Gruppen infrage, die sich nucleophil verdrängen lassen. Besonders bevorzugt sind Chlor und Brom sowie die Mesyloxy- und Tosyloxy-Gruppe.

Reaktive Reste Z können alle Reste sein, die in der Peptid-Chemie zur Aktivierung von Carbonsäuren Verwendung finden, beispielsweise Halogenatome, die Azido-Gruppe, Alkyloxy-, Aryloxy- und Acyloxy-Gruppen.

Das erfindungsgemäße Verfahren führt man vorzugsweise so durch, daß man zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Verbindungen der allgemeinen Formel II kondensiert und das erhaltene Reaktionsprodukt isoliert. Dieses Zwischenprodukt wird dann mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV zur Reaktion gebracht. Die erstgenannte Reaktion erfolgt zweckmäßig in alkalischem Medium in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise einem niederen Alkohol, beispielsweise Ethanol oder Isopropanol, in Gegenwart von einem Natriumalkoholat, aber auch Tetrahydrofuran, Methoxyethanol, Ethoxyethanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexametapol, wobei als Base auch Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide oder -hydride Verwendung finden können.

Die Reaktion des vorstehend genannten Zwischenproduktes mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV kann in den vorgeannten Loesungsmitteln erfolgen, als Basen lassen sich auch tertiaere Amine wie Triethylamin, eine Huenig-Base, ein stark basischer Ionenaustauscher oder ein Ueberschuss der Verbindung der allgemeinen Formel IV verwenden.

Eine andere Variante besteht darin, zunaechst Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV zur Reaktion zu bringen; anschliessend wird das erhaltene Reaktionsgemisch mit Verbindungen der allgemeinen Formel II zum gewuenschten Endprodukt der allgemeinen Formel I umgesetzt. Die Startreaktion erfolgt in den vorstehend genannten Loesungsmitteln, vorteilhafterweise unter Zugabe eines tertiaeren Amins, wie z.B. Triethylamin, einer Huenig-Base oder eines stark basischen Ionenaustauschers, aber auch beispielsweise in Gegenwart von Kalium-t-butoxid in Dimethylsulfoxid.

Eine nachtraegliche Umwandlung der Gruppe  $R_5$  in der allgemeinen Formel I in eine andere Gruppe  $R_5$  erfolgt beispielsweise als Austausch eines Acylrestes  $R_5$  gegen einen anderen Rest  $R_5$ . Hierzu werden Verbindungen der Formel I zunaechst in saurem oder alkalischem Milieu verseift und die erhaltenen Zwischenprodukte vorzugsweise in Gegenwart eines saurebindenden Mittels nach bekannten Methoden acyliert.

Die vorgenannten Zwischenprodukte der Formel I, in denen  $R_5$  Wasserstoff bedeutet, koennen aber auch so hergestellt werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III und 4-Oximinopiperidin umsetzt und das erhaltene Kondensationsprodukt anschliessend reduziert oder hydriert.

Desweiteren kann in Verbindungen der Formel I, in denen der Acylrest  $R_5$  eine Nitro-Gruppe enthaelt, die Nitro-Gruppe durch bekannte Methoden in eine Amino-Gruppe umgewandelt werden, z.B. durch katalytische Hydrierung.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II, III und IV sind literaturbekannte Substanzen oder koennen in Analogie zu literaturbekanntem Verfahren hergestellt werden.

Die pharmakologisch vertraeglichen Salze erhaelt man in ueblicher Weise, z.B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Saeuren wie z.B. Salzsaeure, Schwefelsaeure, Phosphorsaeure, Bromwasserstoffsaeure, Essigsaeure, Milchsaeure, Zitronensaure, Aepfelsaeure, Salicylsaeure, Malonsaeure, Maleinsaure oder Bernsteinsaure.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Traegersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Oel, wie z.B. Olivenoel, suspendiert oder geloest.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I koennen in fluessiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionsloesungen ueblichen Stabilisierungsmittel, Loesungsvermittler und / oder Puffer enthaelt. Derartige Zusatze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsaeure), hochmolekulare Polymere (wie fluessiges Polyethylenoxid) zur Viskositaetsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Traegerstoffe sind z.B. Staerke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsaeure, hoehermolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole).

Fuer die orale Applikation geeignete Zubereitungen koennen gewuenschtenfalls Geschmacks- und Suesstoffe enthalten. Fuer die

äußerliche Anwendung können die erfindungsgemäßen Substanzen I auch in Form von Pudern und Salben verwendet werden, sie werden dazu z. B. mit pulverförmigen, physiologisch verträglichen Verdünnungsmitteln bzw. üblichen Salbengrundlagen vermischt.

Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0,5 bis 40 und vorzugsweise 1,0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Außer den in den nachstehenden Beispielen genannten Substanzen sind im Sinne der vorliegenden Anmeldung die folgenden Verbindungen bevorzugt:

6- $\beta$ -(4-Benzamido-piperidino)-propoxy-7-1-n-butyl-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin

6- $\beta$ -(4-Benzamido-piperidino)-propoxy-7-4-methyl-1-(2-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin

#### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen näher erläutert.

218 398

11  
- 10 -

Beispiel 1

7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin

Eine Mischung aus 9.34 g (0.03 mol) 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin, 6.13 g (0.03 mol) 4-Benzamido-piperidin, 12.43 g (0.09 mol) Triethylamin und 100 ml Tetrahydrofuran wird 6 Stunden zum Rueckfluss erhitzt, im Vakuum eingengt, der Rueckstand in Wasser aufgenommen, mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt eingengt. Nach Umkristallisation aus Methanol erhaelt man 6.5 g 7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin (50 % d. Th.) vom Schmp. 201 - 203°C.

./.

Beispiel 2

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhaelt man:

Bezeichnung		Ausbeute %	Schmelzpunkt °C (Lösungsmittel)
a)	3,4-Dimethyl-7-(3-[4-(4-fluor-benzamido)-piperidino]-propoxy)-cumarin aus 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin und 4-(4-Fluor-benzamido)-piperidin	59	Hydrochlorid 268 - 270 (Isopropanol)
b)	3,4-Dimethyl-7-(3-[4-(4-methoxy-benzamido)-piperidino]-propoxy)-cumarin aus 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin und 4-(4-Methoxy-benzamido)-piperidin	43	Hydrochlorid 266 - 268 (Isopropanol)
c)	3,4-Dimethyl-7-(3-[4-(4-methyl-benzamido)-piperidino]-propoxy)-cumarin aus 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin und 4-(4-Methyl-benzamido)-piperidin	38	Hydrochlorid 272 - 274 (Isopropanol)
d)	7-(3-[4-(4-t-Butyl-benzamido)-piperidino]-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin aus 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin und 4-(4-t-Butyl-benzamido)-piperidin	61	Hydrochlorid 295 - 296 (Isopropanol)
e)	7-[3-(4-Acetamido-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin aus 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin und 4-Acetamido-piperidin	28	Hydrochlorid 172 - 174 (Isopropanol)
f)	3,4-Dimethyl-7-[3-(4-phenylacetamido-piperidino)-propoxy]-cumarin aus 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin und 4-Phenylacetamido-piperidin	49	139 - 140 (Essigester)

218 398

- 2 -  
Beispiel 2 (Fortsetzung)

Bezeichnung		Ausbeute %	Schmelzpunkt°C (Lösungsmittel)
g)	3,4-Dimethyl-7-(3-[4-(2-methyl-propion-säure)-piperidino]-propoxy)cumarin aus 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin und 4-(2-Methyl-propionsäure)piperidin	91	176 - 178 (Isopropanol)
h)	7-[3-(4-Cyclohexancarbonsäure-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin aus 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin und 4-Cyclohexancarbonsäure-piperidin	36	174 - 177 (Isopropanol)

Beispiel 37-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-cumarin

Zu der Loesung von 0.58 g (0.025 mol) Natrium in 100 ml Isopropanol gibt man 4.65 g (0.025 mol) 7-Hydroxy-cumarin, erhitzt 10 Minuten unter Rueckfluss, kuehlt ab und fuegt 7.25 g (0.025 mol) 3-(4-Benzamido-piperidino)-propylchlorid in 25 ml Isopropanol zu. Nach 6 Stunden Rueckfluss engt man im Vakuum ein, nimmt in Methylenchlorid auf, waescht mit 2 N Natronlauge und anschliessend mit Wasser, engt ein und kristallisiert aus Ethanol um.

Man erhaelt 8.9 g 7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-cumarin (88 % d. Th.) vom Schmp. 157 - 158°C.

Beispiel 4

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhaelt man:

	Bezeichnung	Ausbeute %	Schmelzpunkt °C (Loesungsmittel)
a)	6-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-4-methyl-cumarin aus 6-Hydroxy-4-methyl-cumarin und 3-(4-Benzamido-piperidino)-propylchlorid	66	184 - 186 (Methanol)
b)	7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-4-methyl-cumarin aus 7-Hydroxy-4-methyl-cumarin und 3-(4-Benzamido-piperidino)-propylchlorid	48	164 - 166 (Isopropanol)

Beispiel 5.1-(4-Benzamido-piperidino)-3-(3,4-dimethyl-cumarin-7-yloxy)-2-propanol

Eine Mischung von 8.1 g (0.033 mol) 3,4-Dimethyl-7-(2,3-epoxy-propoxy)-cumarin, 6.73 g (0.033 mol) 4-Benzamido-piperidin und 75 ml Ethanol wird 6 Stunden zum Rueckfluss erhitzt, eingeeengt, der Rueckstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, eingeeengt und aus Essigester umkristallisiert.

Man erhaelt 2.8 g 1-(4-Benzamido-piperidino)-3-(3,4-dimethyl-cumarin-7-yloxy)-2-propanol (26 % d. Th.) vom Schmp. 178 - 180°C.

Beispiel 67-(3-[4-(4-Chlor-benzamido)-piperidino]-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin

Zu der Mischung von 6.6 g (0.02 mol) 7-[3-(4-Amino-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin, 100 ml 2 N Natronlauge und 75 ml Tetrahydrofuran tropft man die Lösung von 3.85 g (0.022 mol) 4-Chlor-benzoylchlorid in 25 ml Tetrahydrofuran, ruehrt 5 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert und kristallisiert den Niederschlag aus Ethanol um.

Man erhaelt 5.5 g 7-(3-[4-(4-Chlor-benzamido)-piperidino]-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin (59 % d. Th.) vom Schmp. 212 - 214°C.

Das als Ausgangsstoff verwendete 7-[3-(4-Amino-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin kann auf folgende Weise erhalten werden:

Durch Umsetzung von 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin und 4-Oximino-piperidin-hydrochlorid in dioxanischer Lösung in Gegenwart von Huenig-Base erhält man 3,4-Dimethyl-7-[3-(4-oximino-piperidino)-propoxy]-cumarin vom Schmp. 198 - 200°C, woraus durch katalytische Hydrierung ueber Raney-Nickel in ammoniakalischem Methanol 7-[3-(4-Amino-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin vom Schmp. 92 - 94°C entsteht.

Zu derselben Verbindung kommt man beispielsweise durch Behandlung von 7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin mit alkoholischer Kalilauge.

Außerdem kann die Verbindung durch Umsetzung von 4-Amino-piperidin mit 7-(3-Brom-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin unter Rückfluß in Ethanol in Gegenwart von Triethylamin erhalten werden.

Beispiel 7

In analoger Weise wie in Beispiel 6 beschrieben erhaelt man:

	Bezeichnung	Ausbeute %	Schmelzpunkt °C (Lösungsmittel)
a)	3,4-Dimethyl-7-(3-[4-(2-hydroxy-benzamido)-piperidino]-propoxy)-cumarin aus 7-[3-(4-Amino-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin und Salicylsäurechlorid	67	192 - 194 (Essigester)
b)	3,4-Dimethyl-7-(3-[4-(thiophen-2-carbonamido)-piperidino]-propoxy)-cumarin aus 7-[3-(4-Amino-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin und Thiophen-2-carbonsäurechlorid	31	197 - 200 (Isopropanol)
c)	7-[3-(4-Benzolsulfonamido-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin aus 7-[3-(4-Amino-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin und Benzolsulfonsäurechlorid	29	136 - 138 (Isopropanol)
d)	7-(3-[4-(3,4-Dimethoxy-cinnamoylamido)-piperidino]-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin aus 7-[3-(4-Amino-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin und 3,4-Dimethoxy-zimtsäurechlorid	37	195 - 196 (Isopropanol)
e)	7-[3-(4-Cyclopropan-carbonylamido-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin aus 7-[3-(4-Amino-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin und Cyclopropan-carbonsäurechlorid	33	190 - 191 (Essigester)
f)	3,4-Dimethyl-7-(3-[4-(furan-2-carbonamido)-piperidino]-propoxy)-cumarin aus 7-[3-(4-Amino-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin und Furan-2-carbonsäurechlorid	40	182 - 183 (Methanol)
g)	3,4-Dimethyl-7-(3-[4-(4-nitro-benzamido)-piperidino]-propoxy)-cumarin aus 7-[3-(4-Amino-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin und 4-Nitro-benzoylchlorid	62	210 - 212 (Methylenchlorid)

Bezeichnung		Ausbeute %	Schmelzpunkt °C (Lösungsmittel)
h)	7- $\langle$ 3-[4-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-piperidino]propoxy $\rangle$ -3,4-dimethyl-cumarin aus 7-[3-(4-Amino-piperidino)propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin und 5-Chlor-2-methoxy-benzoylchlorid	69	151 - 152 (Isopropanol)
i)	7- $\langle$ 3-[4-(2,3-Dihydro-2-oxo-benzthiazol-3-yl-acetamido)piperidino]propoxy $\rangle$ -3,4-dimethyl-cumarin aus 7-[3-(4-Amino-piperidino)propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin und 2,3-Dihydro-2-oxo-benzthiazol-3-yl-acetylchlorid	58	221 - 222 (Methanol)
j)	7- $\langle$ 3-[4-(5-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-benzthiazol-3-yl-acetamido)piperidino]propoxy $\rangle$ -3,4-dimethyl-cumarin aus 7-[3-(4-Amino-piperidino)propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin und 5-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-benzthiazol-3-yl-acetylchlorid	51	238 - 240 (Methanol)

Beispiel 86-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin

4.9 g (0.03 mol) 6-Hydroxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin werden in 60 ml Wasser und 30 ml 1 N Natronlauge geloest. Anschliessend engt man die Loesung weitgehend ein, nimmt den Rueckstand in 75 ml Dimethylformamid auf und versetzt mit 9.8 g (0.035 mol) 3-(4-Benzamido-piperidino)-propylchlorid. Nach vierstuendigem Ruehren bei 100°C wird das Loesungsmittel im Vakuum entfernt und der Rueckstand in Methylenchlorid aufgenommen, getrocknet und eingeengt.

Nach Umkristallisation aus Ethanol erhaelt man 6.8 g 6-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin (54 % d. Th.) vom Schmp. 243 - 245°C.

Beispiel 97-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin

In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben erhaelt man durch Umsetzung von 7-Hydroxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin mit 3-(4-Benzamido-piperidino)-propylchlorid in Methoxyethanol die Titelverbindung vom Schmp. 275 - 276°C in einer Ausbeute von 46 % d. Th..

Beispiel 106-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-1,4-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin

Zu der Loesung von 3.55 g (0.02 mol) 1,4-Dimethyl-6-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin, 7.0 g (0.025 mol) 3-(4-Benzamido-piperidino)-propylchlorid und 3.0 g (0.02 mol) Natriumiodid in 10 ml Wasser und 50 ml Methanol tropft man unter Rueckfluss die Loesung von 0.8 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser, kocht 3 Stunden nach, engt ein, nimmt den Rueckstand in Methylenchlorid auf, waescht mit verd. Natronlauge, engt ein und kristallisiert aus Isopropanol um.

Man erhaelt 4.0 g Titelverbindung (47 % d. Th.) vom Schmp. 188 - 190°C.

Beispiel 117-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-1,4-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin

In analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben erhaelt man durch Umsetzung von 1,4-Dimethyl-7-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin mit 3-(4-Benzamido-piperidino)-propylchlorid in Methoxyethanol die Titelverbindung vom Schmp. 193 - 195°C in einer Ausbeute von 67 % d. Th..

a) 7-[3-(4-Benzamido-piperidino)propoxy]-1-ethyl-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin

Entsprechend Beispiel 11 erhaelt man durch Umsetzung von 1-Ethyl-7-hydroxy-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinolin mit 3-(4-Benzamido-piperidino)-propylchlorid die Titelverbindung vom Schmp. 164 - 165°C (aus Dichlormethan/Ether) in einer Ausbeute von 59 % d. Th.

Beispiel 127-(3-[4-(4-Amino-benzamido)-piperidino]-propoxy)-3,4-dimethyl-cumarin

Eine Loesung von 4.2 g (0.009 mol) 3,4-Dimethyl-7-(3-[4-(4-nitro-benzamido)-piperidino]-propoxy)-cumarin in 100 ml Methanol und 100 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoffdruck ueber 1 ml Raney-Nickel hydriert. Man filtriert, waescht mit Methylenchlorid und Methanol nach, engt das Filtrat ein und kristallisiert den Rueckstand aus Methanol um. Man erhaelt 2.8 g Titelverbindung (71 % d. Th.) vom Schmp. 242 - 245°C.

Beispiel 137-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-3-n-butyl-4-methyl-cumarin

4.65 g (0.02 mol) 7-Hydroxy-3-n-butyl-4-methyl-cumarin werden mit 6.18 g (0,022 mol) 3-(4-Benzamido-piperidino)-propylchlorid und 5.53 g Kalium-carbonat (0.04 mol) in 50 ml Dimethylformamid vereinigt. Nach vierstuendigem Ruehren bei 100° faellt nach dem Abkuehlen die gewuenschte Verbindung als Niederschlag aus, der aus Ethanol umkristallisiert werden kann.

Man erhaelt 5.4 g (58,6 % d. Th.) der Titelverbindung vom Schmp. 170 - 171°C.

Aus dem eingeengten Filtrat erhaelt man durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ Methylenchlorid-Methanol = 9:1) weitere 2 g der reinen Verbindung.

Beispiel 14

In analoger Weise wie in Beispiel 13 beschrieben erhält man:

Bezeichnung		Ausbeute %	Schmelzpunkt °C (Lösungsmittel)
a)	7-⟨3-[4-(4-Fluorbenzamid)-piperidino]-propoxy⟩-3-n-butyl-4-methyl-cumarin aus 7-Hydroxy-3-n-butyl-4-methyl-cumarin und 3-[4-(4-Fluorbenzamid)-piperidino]-propylchlorid	53	185 - 186 (Ethanol)
b)	7-[3-(4-Benzamid-piperidino)-propoxy]-4-methyl-8-n-propyl-cumarin aus 7-Hydroxy-4-methyl-8-n-propyl-cumarin und 3-(4-Benzamid-piperidino)-propylchlorid	49	177 - 178 (Ethanol)
c)	7-⟨3-[4-(4-Fluorbenzamid)-piperidino]-propoxy⟩-4-methyl-8-n-propyl-cumarin aus 7-Hydroxy-4-methyl-8-n-propyl-cumarin und 3-[4-(4-Fluorbenzamid)-piperidino]-propylchlorid	68	176 - 177 (Ethanol)
d)	7-[3-(4-Benzamid-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-8-n-propyl-cumarin aus 7-Hydroxy-3,4-dimethyl-8-n-propyl-cumarin und 3-(4-Benzamid-piperidino)-propylchlorid	54	190 - 191 (Ethanol)
e)	7-⟨3-[4-(4-Fluorbenzamid)-piperidino]-propoxy⟩-3,4-dimethyl-8-n-propyl-cumarin aus 7-Hydroxy-3,4-dimethyl-8-n-propyl-cumarin und 3-[4-(4-Fluorbenzamid)-piperidino]-propylchlorid	51	206 - 207 (Ethanol)
f)	7-[3-(4-Benzamid-piperidino)-propoxy]-3-n-butyl-4-methyl-8-n-propyl-cumarin aus 7-Hydroxy-3-n-butyl-4-methyl-8-n-propyl-cumarin und 3-(4-Benzamid-piperidino)-propylchlorid	62	117 - 118 Säule CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / Methanol
g)	7-⟨3-[4-(4-Fluorbenzamid)-piperidino]-propoxy⟩-3-n-butyl-4-methyl-8-n-propyl-cumarin aus 7-Hydroxy-3-n-butyl-4-methyl-8-n-propyl-cumarin und 3-[4-(4-Fluorbenzamid)-piperidino]-propylchlorid	>50	169 - 170 (Ethanol)

Bezeichnung		Ausbeute %	Schmelzpunkt °C (Lösungsmittel)
h)	7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-4,8-dimethyl-cumarin aus 7-Hydroxy-4,8-dimethyl-cumarin und 3-(4-Benzamido-piperidino)- propylchlorid	63	183 - 184 (Ethanol)
i)	7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-3,4,8-trimethyl-cumarin aus 7-Hydroxy-3,4,8-trimethyl-cumarin und 3-(4-Benzamido-piperidino)- propylchlorid	68	206
j)	7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-4-methyl-8-acetyl-cumarin aus 7-Hydroxy-4-methyl-8-acetyl-cumarin und 3-(4-Benzamido- piperidino)-propylchlorid	74	208 - 209 (Ethanol)
k)	7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-8-acetyl- cumarin aus 7-Hydroxy-3,4-dimethyl-8-acetyl-cumarin und 3-(4-Benzamido- piperidino)-propylchlorid	67	207 - 208 (Ethanol)
l)	7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-4-methyl-5-hydroxy- cumarin aus 5,7-Dihydroxy-4-methyl-cumarin und 3-(4-Benzamido-piperidino)- propylchlorid	58	amorph
m)	7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-4-methyl-5-methoxy- cumarin a) aus vorstehender Verbindung l) durch Methylierung oder b) aus 5-Methoxy-7-hydroxy-4-methyl-cumarin und 3-(4- Benzamido-piperidino)-propylchlorid	55	amorph
n)	7-(3-[4-(4-Fluorbenzamido)-piperidino]-propoxy)-4-methyl-5- hydroxy-cumarin aus 4-Methyl-5,7-dihydroxy-cumarin und 3-[4-(4-Fluorbenzamido)- piperidino]-propylchlorid		
o)	7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-4,5-diethyl-cumarin aus 4,5-Diethyl-7-hydroxy-cumarin und 3-(4-Benzamido-piperidino)- propylchlorid	88	175 - 176

Bezeichnung		Ausbeute %	Schmelzpunkt °C (Lösungsmittel)
p)	7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-3,4,5-trimethyl-cumarin aus 3,4,5-Trimethyl-7-hydroxy-cumarin und 3-(4-Benzamido-piperidino)-propylchlorid	61	193 - 194 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Ether

### Beispiel 15

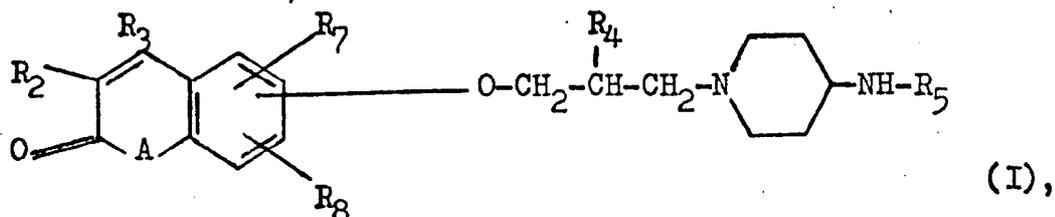
Es wurden Tabletten hergestellt: Jede Tablette enthält 10 mg 7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]-3,4-dimethyl-cumarin. Die Tabletten wurden gemäß der folgenden Rezeptur hergestellt:

7-[3-(4-Benzamido-piperidino)-propoxy]- 3,4-dimethyl-cumarin	10 g
Lactose	80 g
Stärke	29 g
Magnesiumstearat	1 g

Vorstehende Verbindung wurde fein pulverisiert und mit Lactose und Stärke vermischt. Das Gemisch wurde in herkömmlicher Weise granuliert. Magnesiumstearat wurde zu dem Granulat gegeben und das Gemisch zu 1000 Tabletten mit einem Einzelgewicht von 0,12 g verpreßt.

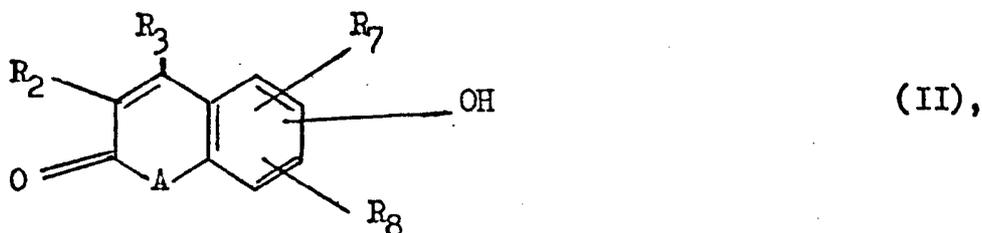
Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Arylether-Derivaten der allgemeinen Formel I



in der

- A ein Sauerstoffatom oder die Gruppe N-R<sub>1</sub> darstellt, wobei R<sub>1</sub> Wasserstoff oder ein niederer Alkylrest sein kann,
- R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest,
- R<sub>4</sub> Wasserstoff oder die Hydroxyl-Gruppe und
- R<sub>5</sub> Wasserstoff oder eine Acyl-Gruppe
- R<sub>7</sub> Wasserstoff, einen niederen Alkylrest oder einen niederen Alkanoylrest und
- R<sub>8</sub> Wasserstoff, einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkoxyrest oder die Hydroxylgruppe
- bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, gekennzeichnet dadurch, daß man in sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der

- A, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in der

X und Y reaktive Reste bedeuten und  $R_6$  Wasserstoff, die Hydroxy-Gruppe oder auch zusammen mit Y ein Sauerstoffatom sein kann,

und einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der

$R_5$  die oben genannte Bedeutung hat, umsetzt, anschließend gewünschtenfalls die Gruppe  $R_5$  durch bekannte Verfahren in eine andere Gruppe  $R_5$  umwandelt, für den Fall, daß  $R_1$  Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls nachträglich N-alkyliert und das erhaltene Reaktionsprodukt gewünschtenfalls in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.