



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 272 648 A5

4(51) C 07 D 311/22

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

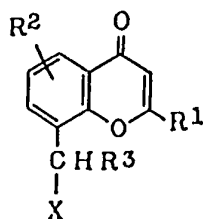
(21)	AP C 07 D / 313 285 7	(22)	01.03.88	(44)	18.10.89
(31)	49523/1987	(32)	02.03.87	(33)	JP

(71) siehe (73)  
 (72) A. Ono, Tetsuya; Mizuno, Katusutoshi, JP  
 (73) Takeda Chemical Industries, Ltd. Osaka, JP  
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

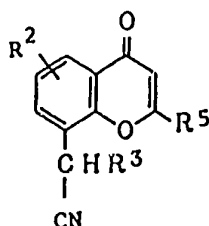
(54) Verfahren zur Herstellung von Chromon-Derivaten

(55) Herstellungsverfahren, Chromon-Derivate, Wirkstoff, starke Antitumor-Aktivität

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Chromon-Derivate, die in der Medizin anwendbar sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, wobei die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung aufweisen, werden beispielsweise hergestellt, indem eine Verbindung der Formel (VIII), wobei die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung aufweisen, solvolysiert wird und falls erforderlich, Hydrogenbromid-Abspaltung aus dem Produkt, wodurch die Verbindung (I) oder deren Ester oder Amid erhalten wird. Formel (I), (VIII)



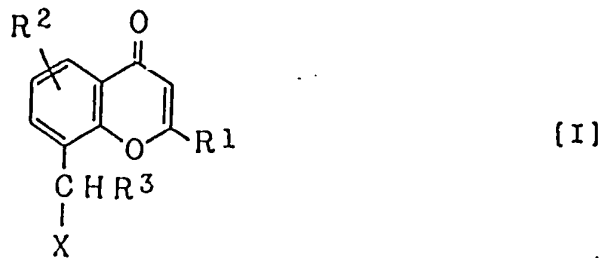
[ I ]



[ VIII ]

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von Chromon-Derivaten der allgemeinen Formel

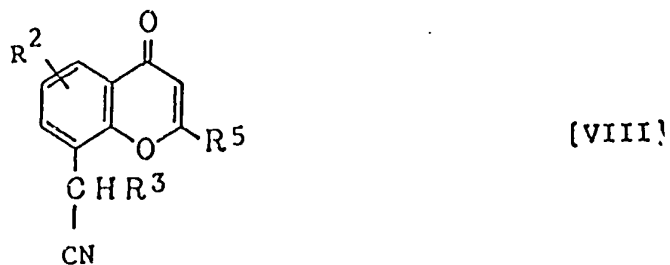


in der

- $R^1$  eine ungesättigte Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoff-Atomen ist,  
 $R^2$  ein Wasserstoff-Atom oder ein Halogen-Atom ist,  
 $R^3$  ein Wasserstoff-Atom oder eine niedere Alkyl-Gruppe ist und  
X eine Carboxyl-Gruppe oder ein Salz, Ester oder Amid derselben ist, gekennzeichnet

durch

- (i) Solvolyse einer Verbindung der Formel



in der  $R^2$  und  $R^3$  die im Vorstehenden angegebenen Bedeutungen haben und  $R^5$   $R^1$  oder ein in  $\alpha$ -Stellung bromiertes  $R^4$  ist (worin  $R^4$  hydriertes  $R^1$  ist), und falls erforderlich, Hydrogenbromid-Abspaltung aus

- dem Produkt, wodurch die Verbindung [I] oder deren Ester oder Amid erhalten wird; oder
- (ii) Hydrolyse eines Esters der Formel [I] zur Umwandlung desselben in eine freie Carbonsäure der Formel [I]; oder
  - (iii) Veresterung einer freien Carbonsäure der Formel [I] zur Umwandlung derselben in einen Ester der Formel [I]; oder
  - (iv) Umsetzung einer freien Carbonsäure der Formel [I] mit einem eine Carbonsäure aktivierenden Mittel und anschließende Umsetzung des Produkts mit einem Amin zur Umwandlung desselben in ein Amid der Formel [I]; oder
  - (v) Hydrolyse eines Amids der Formel [I] zur Umwandlung desselben in eine freie Carbonsäure der Formel [I]; oder
  - (vi) Bildung eines Salzes der Formel [I]; oder
  - (vii) Hydrolyse eines Salzes der Formel [I] zur Umwandlung desselben in eine freie Carbonsäure der Formel [I].
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  eine ungesättigte Cycloalkyl-Gruppe mit 5 bis 6 Kohlenstoff-Atomen ist.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel [I] [2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure, deren Salz, Ester oder Amid ist.
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel [I] [2-(1-Cyclopentenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure, deren Salz, Ester oder Amid ist.



als Verbindung beschrieben, die gegen festen Krebs wie Colon 38 und dergleichen im Tierversuch wirksam ist [Daniel S. Zaharko et al., Cancer Treatment Reports 70, 1415 (1986); JP-OS 58-96082 (entsprechend AU-8290-728); Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1985-20, Nr. 5, Seiten 393-402]. Um jedoch diese Verbindung praktisch als Medikament einzusetzen, scheint es, daß es notwendig ist, ihren Nutzwert dadurch weiter zu verbessern, daß ihre Antitumor-Wirkung verstärkt und ihre Nebenwirkungen abgeschwächt werden.

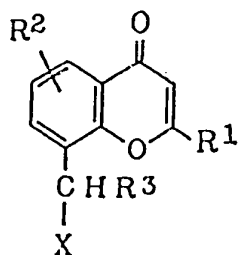
#### Ziel der Erfindung

Die vorliegende Erfindung macht neue Chromon-Derivate der allgemeinen Formel [I] und pharmazeutische Antitumor-Zusammensetzungen, die als Wirkstoff die neuen Chromon-Derivate enthalten, verfügbar.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung neuer Chromon-Derivate bereitzustellen, die als Wirkstoff in Antitumor-Zusammensetzungen anwendbar sind.

Unter diesen Umständen haben die Erfinder der vorliegenden Erfindung verschiedene neue Chromon-Derivate synthetisiert und die Antitumor-Aktivität jedes Derivats untersucht. Als Ergebnis wurde gefunden, daß neue Chromon-Derivate der allgemeinen Formel



[I]

- in der
- R<sup>1</sup> eine ungesättigte Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoff-Atomen ist,
  - R<sup>2</sup> ein Wasserstoff-Atom oder ein Halogen-Atom ist,
  - R<sup>3</sup> ein Wasserstoff-Atom oder eine niedere Alkyl-Gruppe ist und
  - X eine Carboxyl-Gruppe oder ein Salz, Ester oder Amid derselben ist,
- eine starke Antitumor-Aktivität besitzen.

Die vorliegende Erfindung baut auf diesem Befund auf.

In der allgemeinen Formel [I] zählen zu Beispielen für die durch R<sup>1</sup> bezeichnete ungesättigte Alkyl-Gruppe Propen-1-yl, Propen-2-yl, 1-Buten-1-yl, 1-Buten-2-yl, 1,3-Butadien-1-yl, 2-Penten-3-yl, 1-Penten-2-yl, 2-Hexen-3-yl, 1-Hexen-2-yl, 3-Hepten-4-yl und dergleichen. Bevorzugte ungesättigte Alkyl-Gruppen sind solche mit 3 bis 5 Kohlenstoff-Atomen. Zu Beispielen für die ungesättigte Cycloalkyl-Gruppe zählen Cyclopenten-1-yl, Cyclohexen-1-yl, 1,3-Cyclohexadien-1-yl, Cyclohepten-1-yl und dergleichen. Bevorzugte ungesättigte Cycloalkyl-Gruppen sind solche mit 5 bis 6 Kohlenstoff-Atomen.

Zu Beispielen für die durch R<sup>3</sup> bezeichnete niedere Alkyl-Gruppe zählen Alkyl-Gruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen, insbesondere die Methyl- und die Ethyl-Gruppe. Als durch R<sup>2</sup> bezeichnetes Halogen-Atom können beispielhaft Fluor, Chlor und Brom genannt werden.

Vorzugsweise ist das Salz der durch die Formel [I] bezeichneten Verbindung ein pharmazeutisch annehmbares Salz. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen Salze mit Metallen wie Alkalimetallen (z.B.

Natrium, Kalium etc.), Erdalkalimetallen (z.B. Calcium, Magnesium etc.), Aluminium und dergleichen; das Ammonium-Salz und dergleichen.

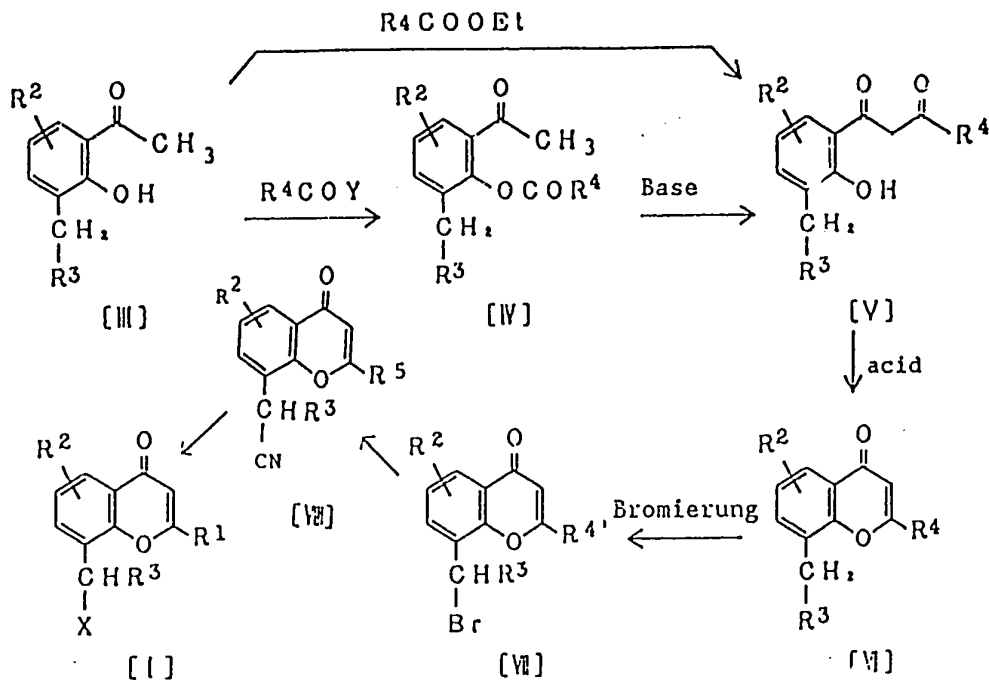
Als Ester lassen sich Ester beispielhaft nennen, die aus der Carbonsäure der Formel [I] und Alkoholen mit 1 bis 6 Kohlenstoff-Atomen gebildet sind (z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Glycerin, Butanol, Isobutanol, Pentylalkohol, Neopentylalkohol, 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol etc.). Von diesen sind Alkohole mit 1 bis 3 Kohlenstoff-Atomen zu bevorzugen. Als Amide lassen sich Amide beispielhaft nennen, die aus der Carbonsäure der Formel [I] und Ammoniak, niederen Alkylaminen mit 1 bis 4 Kohlenstoff-Atomen (z.B. Methylamin, Dimethylamin, Ethylamin, Diethylamin, Propylamin etc.), cyclischen Aminen (z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin etc.), aromatischen Aminen (Anilin, N-Methylanilin etc.) und dergleichen gebildet sind.

Im Folgenden werden die Verbindung der allgemeinen Formel [I], ihre Salze, ihre Ester und ihre Amide allgemein als Verbindung [I] bezeichnet.

Wenn  $R^3$  der allgemeinen Formel [I] eine niedrigere Alkyl-Gruppe ist, gibt es zwei Stereoisomere der Verbindung [I] in der R- und der S-Konfiguration. Sämtliche isolierten Isomeren und deren Gemische sowie das Racemat derselben werden vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfaßt.

Die Verbindung [I] kann beispielsweise mit Hilfe des Verfahrens hergestellt werden, das in dem Schema I dargestellt ist.

Schema I:



In dem Schema I haben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und X die im Vorstehenden angegebenen Bedeutungen; R<sup>4</sup> ist hydriertes R<sup>1</sup>; R<sup>4'</sup> ist in  $\alpha$ -Stellung bromiertes R<sup>4</sup>; R<sup>5</sup> hat die Bedeutung von R<sup>1</sup> oder R<sup>4'</sup>; und Y ist eine Hydroxy-Gruppe oder ein Chlor-Atom.

Das besagt, daß die Verbindung [V] durch Umsetzung der Verbindung [III] mit einem Ester der Formel R<sup>4</sup>COOEt in Gegenwart einer Base erhalten werden kann. Alternativ kann die Verbindung [III] mit einer Carbonsäure oder einem Carbonsäurechlorid der Formel R<sup>4</sup>COY zu dem Ester [IV] umgesetzt werden, und dieser wird dann einer Acyl-Gruppen-Umlagerung mit einer Base unterworfen, wodurch die Verbindung [V] erhalten wird. Wenn beispielsweise der Ester der Formel R<sup>4</sup>COOEt und die Verbindung [III] zur Gewinnung der Verbindung [V] umgesetzt werden, können der Ester und die Verbindung [III] einfach unter



Rühren in Toluol in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid erhitzt werden. Zur Gewinnung der Verbindung [IV] durch Veresterung der Verbindung [III] kann die Verbindung [III] mit der Carbonsäure der Formel  $R^4COY$  (Y ist OH) in Gegenwart eines Säure-Katalysators oder mit dem Säurechlorid der Formel  $R^4COY$  (Y ist Cl) in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Pyridin oder dergleichen umgesetzt werden. Wenn zur Gewinnung der Verbindung [V] die Verbindung [IV] der Acyl-Gruppen-Umlagerung unterworfen wird, können gewöhnlich Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dergleichen als Base verwendet werden. Im allgemeinen kann als Lösungsmittel Pyridin, N,N-Dimethylformamid oder dergleichen in diesem Schritt verwendet werden.

Die als Ausgangsstoff eingesetzte Verbindung [III] und die Verbindungen der Formeln  $R^4COOEt$  und  $R^4COY$  sind bekannt oder werden nach bekannten Verfahren hergestellt.

Wenn die Verbindung [V] cyclisiert wird, um die Verbindung [VI] zu erhalten, ist allgemein die als Katalysator zu verwendende Säure Trifluoroessigsäure, Schwefelsäure, Schwefelsäure-Essigsäure, Salzsäure oder dergleichen. Als Lösungsmittel können Wasser, Essigsäure, Methylenechlorid oder dergleichen benutzt werden.

Wenn zur Gewinnung der Verbindung [VII] die Verbindung [VI] bromiert wird, wird beispielsweise N-Bromosuccinimid als Bromierungsmittel verwendet. Als Lösungsmittel können Benzol, Kohlenstofftetrachlorid oder dergleichen benutzt werden. Die Reaktion wird in Gegenwart einer kleinen Menge Azo-bis-isobuttersäurenitril oder Benzoylperoxid durchgeführt. Gewöhnlich wird die Reaktion bei

50 °C bis 80 °C durchgeführt. In diesem Schritt wird nicht nur  $R^3$  durch Brom ersetzt, sondern auch  $R^1$  wird durch Brom ersetzt, wodurch  $R^{4'}$  gebildet wird.

Wenn die Verbindung [VII] einer Cyanierungs-Reaktion unterworfen wird, wird die Nitril-Verbindung [VIII] erhalten.

Zu Beispielen für Cyanierungs-Verfahren zählen ein Verfahren, bei dem Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Ethanol oder dergleichen als Lösungsmittel benutzt wird und Natriumcyanid oder Kaliumcyanid als Cyanierungsmittel eingesetzt wird; ein Verfahren, bei dem Chloroform-Wasser als Lösungsmittel benutzt wird, Natriumcyanid oder Kaliumcyanid als Cyanierungsmittel eingesetzt wird und ein quaternäres Ammonium-Salz (z.B. Benzyltrimethylammoniumchlorid, Benzyltriethylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumchlorid etc.) als Phasentransfer-Katalysator verwendet wird; ein Verfahren, bei dem ein quaternäres Ammoniumcyanid (z.B. Benzyltrimethylammoniumcyanid, Tetrabutylammoniumcyanid etc.) als Cyanierungsmittel eingesetzt wird; und dergleichen.

Die Verbindung [I] kann dadurch erhalten werden, daß die Verbindung [VIII] der Solvolyse unterworfen wird und erforderlichenfalls das resultierende Produkt der Hydrogenbromid-Abspaltung unterworfen wird.

Im allgemeinen wird die Solvolyse des Nitrils mittels Hydrolyse, wobei Wasser als Solvens eingesetzt wird, oder mittels Alkoholyse, wobei Alkohol als Solvens eingesetzt wird, durchgeführt. Die Solvolyse wird im allgemeinen in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt. Als Katalysator verwendet werden können beispielsweise

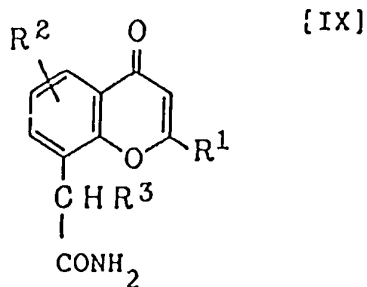
Halogenwasserstoffe (z.B. Hydrogenchlorid, Hydrogenbromid etc.), anorganische Säuren wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure und dergleichen; organische Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen; und Lewis-Säuren wie Bortrifluorid, Titan-tetrachlorid und dergleichen. Diese Katalysatoren können für sich allein oder in Kombination derselben verwendet werden. Die Reaktions-temperatur variiert in Abhängigkeit von dem speziellen verwendeten Katalysator. Im allgemeinen kann jedoch die Reaktion unter Kühlung, bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen durchgeführt werden. Die Reaktionszeit unterliegt keinerlei speziellen Beschränkungen. Da die Reaktionsbedingungen in Abhängigkeit vom speziellen Produkt unterschiedlich sind, lassen sich die Reaktionsbedingungen entsprechend der angestrebten Ziel-Verbindung verändern.

Wenn beispielsweise ein Alkohol als Lösungsmittel benutzt wird, ein Hydrogenhalogenid, Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure als Katalysator verwendet wird und die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt wird, kann eine Verbindung [I] erhalten werden, in der X eine Carbonsäureester-Gruppe ist. Und wenn Wasser als Lösungsmittel benutzt wird, kann die Verbindung [I] erhalten werden, in der X eine Carboxyl-Gruppe ist. Ferner kann, wenn konz. Schwefelsäure, ein konz. Hydrogenhalogenid oder dergleichen als Katalysator verwendet wird und die Reaktion unter Kühlung durchgeführt wird, oder wenn Bortrifluorid bei Raumtemperatur verwendet wird, die Verbindung [I] in Form eines Amids erhalten werden.

Wenn eine Verbindung [VIII], in der  $R^5$   $I^{4'}$  ist, der Solvolyse bei erhöhter Temperatur unterworfen wird, wird

das in der Gruppe  $R^5$  enthaltene Brom durch Hydrogenbromid-Abspaltung entfernt, und die Gruppe  $R^5$  wird in die ungesättigte Alkyl-Gruppe  $R^1$  umgewandelt. Wenn die Solvolyse bei niedriger Temperatur durchgeführt wird, kann ohne Stattfinden einer Hydrogenbromid-Abspaltung das Brom in der Gruppe  $R^5$  verbleiben. In diesem Falle kann das verbliebene Brom durch Behandeln mit einer Base entfernt werden, um  $R^5$ , das Brom enthält, in  $R^1$  umzuwandeln. Als Basen für diese Behandlung können Amine (z.B. Triethylamin etc.), Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumacetat, Natriumacetat oder dergleichen verwendet werden. Ein Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Ethanol, Wasser oder dergleichen kann allein oder in Kombination verwendet werden. Die Reaktion wird gewöhnlich bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis  $100^\circ\text{C}$  durchgeführt. Gelegentlich kann die Hydrogenbromid-Abspaltung vor der Solvolyse erfolgen, und danach wird das Nitril der Solvolyse unterworfen.

Die Verbindung [I] kann durch Hydrolysieren einer Verbindung der Formel



hergestellt werden, in der jedes Symbol die im Vorstehenden angegebenen Bedeutungen hat. Diese Reaktion kann in ähnlicher Weise wie die Hydrolyse der Verbindung [VIII] durchgeführt werden, wie sie im Vorstehenden aufgezeigt wurde.

Die auf diese Weise erhaltene Verbindung [I] kann mittels üblicher Trenntechniken abgetrennt und gereinigt werden, etwa durch Umkristallisation, Destillation, Chromatographie und dergleichen. Wenn die Verbindung [I] als freie Carbonsäure erhalten wird, kann sie nach bekannten Verfahrensweisen in ihre Derivate an der Carboxyl-Gruppe umgewandelt werden.

Beispielsweise kann die Carbonsäure [I] in ein Salz überführt werden, zum Beispiel durch Neutralisation und dergleichen. Die Carbonsäure [I] kann in einen Ester überführt werden, beispielsweise durch Veresterung mit einem Alkohol in Gegenwart einer Säure oder durch Reaktion der Säure [I] mit einem die Carbonsäure aktivierenden Mittel und anschließende Umsetzung des resultierenden Produkts mit einem Alkohol. Weiterhin kann die Carbonsäure [I] in ein Amid überführt werden, zum Beispiel durch Reaktion mit einem Amin oder durch Reaktion der Säure [I] mit einem die Carbonsäure aktivierenden Mittel und anschließende Umsetzung des resultierenden Produkts mit einem Amin. Beispiele für das die Carbonsäure aktivierende Mittel umfassen Thionylhalogenide (z.B. Thionylchlorid, Thionylbromid), Ethylhalogenocarbonate (z.B. Ethylchlorocarbonat etc.), Carbodiimidazol, Hydroxysuccinimid, Diphenylphosphorylazid und dergleichen.

Andererseits kann das Derivat an der Carboxyl-Gruppe der Verbindung [I] mittels eines bekannten Verfahrens in ein anderes Derivat oder in die freie Carbonsäure überführt werden.

Beispielsweise kann die freie Carbonsäure durch Hydrolyse in Gegenwart von Säure oder Alkali erhalten werden.

Der Ester kann durch Reaktion mit einem Amin in ein Amid überführt werden.

Die Verbindung [I] hat ausgezeichnete Antitumor-Aktivität und kann an Säuger, einschließlich des Menschen, als Antitumor-Mittel verabreicht werden.

Die Toxizität der Verbindung [I] ist gering. Als beispielsweise [2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure aus dem nachfolgenden Beispiel 1 an Mäuse verabreicht wurde, starb keine Maus bei einer Dosis von 300 mg/kg p.o. oder 200 mg/kg i.p..

Wenn die Verbindung [I] verabreicht wird, wird sie gewöhnlich zusammen mit einem pharmakologisch annehmbaren Träger oder Streckmittel zu einer pharmazeutischen Zusammensetzung formuliert und oral oder parenteral verabreicht.

Als pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung kann die Zusammensetzung beispielsweise in fester oder in flüssiger Form vorliegen. Zu speziellen Beispielen hierfür zählen Tabletten, Pillen, Granulat, Pulver, Kapseln, Sirup, Emulsionen, Suspensionen und dergleichen. Eine solche Zusammensetzung kann mittels eines bekannten Verfahrens hergestellt werden, und zu Beispielen für Träger und Streckmittel, die gewöhnlich in der pharmazeutischen Technik verwendet werden, zählen Lactose, Stärke, Sucrose, Magnesiumstearat und dergleichen.

Als pharmazeutische Zusammensetzung zur parenteralen Verabreichung kann die Zusammensetzung beispielsweise in Form injizierbarer Präparate oder von Suppositorien vorliegen. Zu Beispielen für injizierbare Präparate zählen

intravenös injizierbare Flüssigkeiten, subkutan injizierbare Flüssigkeiten, intradermal injizierbare Flüssigkeiten, intramuskulär injizierbare Flüssigkeiten, Tropfinjektionen und dergleichen. Ein derartiges injizierbares Präparat kann mittels bekannter Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise wird es durch Auflösen, Suspendieren oder Emulgieren der Verbindung [I] in einer sterilen wäßrigen Flüssigkeit oder einer öligen Flüssigkeit, wie sie gewöhnlich für injizierbare Präparate verwendet werden, hergestellt. Als wäßrige Flüssigkeit zur Injektion kann eine physiologische Kochsalz-Lösung, eine Glucose oder andere Hilfsstoffe enthaltende isotonische Lösung oder dergleichen eingesetzt werden, und eine solche Lösung kann einen geeigneten Lösungsvermittler wie einen Alkohol, einen Polyalkohol, ein nichtionisches grenzflächenaktives Mittel oder dergleichen enthalten. Als ölige Flüssigkeit kann Sesamöl, Sojabohnenöl oder dergleichen verwendet werden, und eine solche Lösung kann als Lösungsvermittler Benzylbenzoat, Benzylalkohol oder dergleichen enthalten. Gewöhnlich wird eine auf diese Weise hergestellte injizierbare Flüssigkeit in eine geeignete Ampulle gefüllt, um ein Injektionspräparat zu erhalten. Ein für die intrarektale Verabreichung zu verwendendes Suppositorium kann nach bekannten Verfahrensweisen hergestellt werden. Beispielsweise wird die Verbindung [I] mit einer üblichen Suppositorien-Grundlage vermischt und dann zu einem Suppositorium geformt.

Jede der oben beschriebenen Zusammensetzungen kann weiterhin auch noch andere Wirkstoffe enthalten, sofern diese aufgrund der Vermischung mit der Verbindung [I] nicht eine unerwünschte Aktivität entfalten.

Die Art und der Weg der Verabreichung sowie die Dosierung lassen sich in geeigneter Weise je nach dem zu behandelnden einzelnen Patienten und dessen speziellem Zustand auswählen. Gewöhnlich beträgt die Menge, als Verbindung [I] bezogen auf das Körpergewicht, jedoch etwa 0,01 bis 200 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 100 mg/kg und besonders bevorzugt etwa 10 bis 100 mg/kg.

Was die Häufigkeit der Verabreichung betrifft, so kann die aktive Verbindung ein- bis dreimal täglich oder jeweils alle 2 bis 7 Tage verabreicht werden. Weiterhin ist es möglich, eine intravenöse Tropfinjektion vorzunehmen, die während einer lange Zeitspanne verabreicht wird, um eine notwendige Konzentration des Wirkstoffs in einem Gewebe über einen langen Zeitraum hinweg aufrechtzuerhalten.

Die folgenden Bezugsbeispiele, Beispiele und Tests erläutern die vorliegende Erfindung weiterhin im einzelnen, sind jedoch nicht als Beschränkung ihres Umfangs zu verstehen.

#### Ausführungsbeispiele

##### Bezugsbeispiel 1

##### 2-Acetyl-6-methylphenylcyclohexancarboxylat

2-Acetyl-6-methylphenol (3,0 g) wurde in Pyridin (15 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde tropfenweise Cyclohexan-carbonylchlorid (3,08 g) unter Rühren bei Raumtemperatur hinzugefügt. Nach 4 h Rühren wurde die Reaktionsmischung in kaltes Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser, verdünnter Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen und getrocknet



(MgSO<sub>4</sub>). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wonach die Titel-Verbindung (5,2 g) als Öl in quantitativer Ausbeute erhalten wurde.

IR (unverdünnt) cm<sup>-1</sup>: 1655; 1590.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2-2,3 (10H, m); 2,17 (3H, s); 2,4-2,8 (1H, m); 2,52 (3H, s); 7,11-7,67 (3H, m).

### Bezugsbeispiel 2

#### 2-Acetyl-4-chloro-6-methylphenylcyclohexancarboxylat

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-Acetyl-4-chloro-6-methylphenol (9,23 g 0,05 mol) und Cyclohexancarboxylchlorid (8,06 g; 0,055 mol) erhalten. Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert, wonach Prismen (12,5 g) erhalten wurden; Schmp. 74-75 °C; Ausbeute 85,0 %.

IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>: 1750; 1680.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,1-2,2 (10H, m); 2,18 (3H, s); 2,53 (3H, s); 2,6 (1H, m); 7,40 (1H, d, J=2 Hz); 7,59 (1H, d, J=2 Hz).

### Bezugsbeispiel 3

#### 2-Acetyl-6-methylphenyl-2-propylpentanoat

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-Acetyl-6-methylphenol und 2-(Propyl)-pentanoylchlorid erhalten. Sdp. 120-125 °C/0,67 mbar (0,5 mmHg); Ausbeute 85,8 %.

IR (unverdünnt) cm<sup>-1</sup>: 1760; 1695.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,8-2,1 (14H, m); 2,18 (3H, s); 2,4-2,8 (1H, m); 2,48 (3H, s); 7,13 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,33 (1H, dd, J=7,5 Hz, 2 Hz); 7,49 (1 H, dd, J=7,5 Hz, 2 Hz).

Bezugsbeispiel 4

1-Cyclohexyl-3-(2-hydroxy-3-methylphenyl)-1,3-propandion

2-Acetyl-6-methylphenylcyclohexancarboxylat (5,2 g) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (50 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde 60-proz. Natriumhydrid (880 mg) portionsweise unter Rühren bei Raumtemperatur hinzugefügt. Nach 2 h Rühren unter Rückfluß wurde die Mischung in kaltes Wasser gegossen, mit Essigsäure angesäuert und dann mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und dann unter vermindertem Druck eingeengt, wonach die Titel-Verbindung (5,2 g) in Form von Kristallen in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Die Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 42-43 °C.

IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 1600; 1580.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,2-2,3 (11H, m); 2,29 (3H, s); 6,17 (1H, s); 6,77 (1H, t, J=8 Hz); 7,23-7,56 (2H, m); 12,5 (1H, s); 15,23 (1H, s).

Bezugsbeispiel 5

1-(5-Chloro-2-hydroxy-3-methylphenyl)-3-cyclohexyl-1,3-propandion

2-Acetyl-4-chloro-6-methylphenylcyclohexancarboxylat (12 g, 0,0408 mol) wurde in Pyridin (60 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde KOH-Pulver (3 g, 0,0536 mol) unter Rühren bei 50 °C hinzugefügt. Das Rühren wurde 1 h fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, in verdünnte Salzsäure gegossen und mit Hexan-Ethylacetat (2 : 1) extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand

wurde mit kaltem Methanol behandelt, wonach die Titel-Verbindung (9,27 g) in Form von Kristallen erhalten wurde; Ausbeute 77,3 %. Die Kristalle wurden aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 76-77 °C.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400 (br), 1675; 1585.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,1-2,1 (11H, m); 2,23 (3H, s); 6,06 (1H, s); 7,24 (1H, d,  $J=2$  Hz); 7,45 (1H, d,  $J=2$  Hz); 12,41 (1H, s); 15,13 (1H, br).

#### Bezugsbeispiel 6

##### 1-(2-Hydroxy-3-methylphenyl)-4-propyl-1,3-heptandion

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 5 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung als Öl aus 2-Acetyl-6-methylphenyl-2-propylpentanoat in quantitativer Ausbeute erhalten.

IR (unverdünnt)  $\text{cm}^{-1}$ : 1760; 1705; 1730 (s), 1610, 1590.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,8-2,2 (14H, m); 2,2-2,6 (1H, m); 2,23 (3H, s); 6,10 (1H, s); 6,73 (1H, t,  $J=7,5$  Hz), 7,28 (1H, dd,  $J=7,5$  Hz, 2 Hz); 7,48 (1H, dd,  $J=7,5$  Hz, 2 Hz); 12,33 (1H, s); 15,05 (1H, s).

#### Bezugsbeispiel 7

##### 1-Cyclopentyl-3-(2-hydroxy-3-methylphenyl)-1,3-propan-dion

2-Acetyl-6-methylphenylcyclopentancarboxylat (24,7 g), erhalten aus 2-Acetyl-6-methylphenol (15,1 g, 0,1 mol) und Cyclopentancarbonylchlorid (14,2 g, 0,11 mol) in der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 1 beschrieben ist, wurde in Pyridin (70 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde KOH-Pulver (7,28 g, 0,13 mol) auf einmal unter Rühren bei 60 °C hinzugefügt. Das Rühren wurde 30 min

fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde in verdünnte Salzsäure gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan-Ethylacetat (4 : 1)) gereinigt, wonach die Titel-Verbindung (14,4 g) in Form von Kristallen erhalten wurde; Ausbeute 58,5 %. Die Kristalle wurden aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 74-75 °C.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 (br), 1665; 1590.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,5-2,1 (8H, m); 2,23 (3H, s); 2,5-3,0 (1H, m); 6,17 (1H, s); 6,73 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,27 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 7,49 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 12,47 (1H, s); 15,23 (1H, br).

#### Bezugsbeispiel 8

#### 1-Cycloheptyl-3-(2-hydroxy-3-methylphenyl)-1,3-propan-dion

2-Acetyl-6-methylphenylcycloheptancarboxylat wurde erhalten aus 2-Acetyl-6-methylphenol (15 g) und Cycloheptancarbonylchlorid (16,9) in der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 1 beschrieben ist, und die Titel-Verbindung wurde aus dieser Verbindung in der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 5 beschrieben ist, hergestellt. Das Produkt wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan-Ethylacetat (4 : 1)) gereinigt, wonach ein Öl (17,8 g) erhalten wurde.

IR (unverdünnt)  $\text{cm}^{-1}$ : 3320 (br), 1660; 1600, 1560.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,4-2,2 (12H, m); 2,2-2,5 (1H, m); 2,23 (3H, s); 6,12 (1H, s); 6,73 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,33 (1H,

dd, J=8 Hz, 2 Hz); 7,48 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz); 12,33 (1H, s); 15,09 (1H, br).

Bezugsbeispiel 9

1-(5-Chloro-2-hydroxy-3-methylphenyl)-3-cyclohexyl-1,3-propandion

2-Acetyl-4-chloro-6-methylphenol (1,84 g) und Methylcyclohexancarboxylat (1,7 g) wurden in Toluol (36 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde 60-proz. Natriumhydrid (0,96 g) hinzugefügt. Dann wurde die Mischung 16 h zum Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde in kaltes Wasser gegossen. Verdünnte Salzsäure wurde zugegeben, und die abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung erhalten wurde; Ausbeute 1,54 g (52,2 %). Der Schmelzpunkt und die IR- und NMR-Spektren waren mit denjenigen der Verbindung aus Bezugsbeispiel 5 identisch.

Bezugsbeispiel 10

2-Cyclohexyl-8-methyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

1-Cyclohexyl-3-(2-hydroxy-3-methylphenyl)-1,3-propandion (5,2 g) wurde in Dichloromethan (50 ml) gelöst. Trifluoroessigsäure (4 ml) wurde der Lösung zugesetzt, und die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingengt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser, gesättigtem wäßrigen Natriumhydrogencarbonat und danach mit Wasser gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan-Ethylacetat (4 : 1)) gereinigt, wonach die Titel-Verbindung

in Form von Kristallen erhalten wurde. Die Kristalle wurden aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wonach Prismen (3,66 g) erhalten wurden; Schmp. 108-109 °C; Ausbeute 75,6 %.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1640.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,2-2,3 (10H, m); 2,4-2,7 (1H, m); 2,49 (3H, s); 6,17 (1H, s); 7,22 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,45 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,04 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

#### Bezugsbeispiel 11

##### 6-Chloro-2-cyclohexyl-8-methyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 10 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung in Form von Kristallen aus 1-(5-Chloro-2-hydroxy-3-methylphenyl)-3-cyclohexyl-1,3-propandion (2,95 g) und Trifluoroessigsäure (3 ml) erhalten. Die Kristalle wurden aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wonach Prismen (2,52 g) erhalten wurden; Ausbeute 91,9 %; Schmp. 93-94 °C.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1640; 1580.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,2-2,6 (11H, m); 2,47 (3H, s); 6,17 (1H, s); 7,42 (1H, d,  $J=2$  Hz); 7,99 (1H, d,  $J=2$  Hz).

#### Bezugsbeispiel 12

##### 2-Cyclopentyl-8-methyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

1-Cyclopentyl-3-(2-hydroxy-3-methylphenyl)-1,3-propandion (14 g) wurde in Essigsäure (70 ml) gelöst, und konz. Schwefelsäure (3 ml) wurde der Lösung zugesetzt. Die Mischung wurde 1 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in kaltes Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser, gesättigtem wäßrigem Hydrogencarbonat und danach mit

Wasser gewaschen und getrocknet ( $MgSO_4$ ). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde durch Silica-gel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan-Ethylacetat (4 : 1)) gereinigt, wonach die Titel-Verbindung (12,7 g) in Form von Kristallen erhalten wurde; Ausbeute 97,4 %. Die Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 51-52 °C.

IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 1640; 1595; 1580.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,6-2,3 (8H, m); 2,56 (3H, s); 2,9-3,3 (1H, m); 6,20 (1H, s); 7,23 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,46 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,02 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

#### Bezugsbeispiel 13

##### 2-Cycloheptyl-8-methyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 12 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung in Form von Kristallen (13,34 g) aus 1-Cycloheptyl-3-(2-hydroxy-3-methylphenyl)-1,3-propandion (17,6 g) erhalten; Ausbeute 81,3 %. Die Kristalle wurden aus Hexan umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 67-68 °C.

IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 1640; 1595; 1580.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,4-2,2 (12H, m); 2,47 (3H, s); 2,5-2,9 (1H, m); 6,16 (1H, s); 7,20 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,44 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,01 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

#### Bezugsbeispiel 14

##### 2-(1-Propylbutyl)-8-methyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 12 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 1-(2-Hydroxy-3-methylphenyl)-4-propyl-1,3-heptandion erhalten; Sdp. 140-152 °C/0,67 mbar (0,5 mmHg); Ausbeute 76,9 %.

IR (unverdünnt)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660; 1590.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90 (6H, t,  $J=6,8$  Hz); 1,1-1,9 (8H, m); 2,25-2,75 (1H, m); 2,47 (3H, s); 6,17 (1H, s); 7,23 (1H, t,  $J=7,5$  Hz); 7,48 (1H, dd,  $J=7,5$  Hz, 2 Hz); 8,05 (1H, dd,  $J=7,5$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$ :

berechn.: C: 79,03; H: 8,58;

gefunden: C: 79,20; H: 8,68.

#### Bezugsbeispiel 15

#### 2-(1-Bromocyclohexyl)-8-bromomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

2-Cyclohexyl-8-methyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran (9,30 g, 0,03 mol), N-Bromosuccinimid (14,95 g, 0,084 mol) und  $\alpha, \alpha'$ -Azo-bis-isobuttersäurenitril (AIBN) (0,2 g) wurden zu Benzol (150 ml) gegeben, und die Mischung wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser zugesetzt, und die Benzol-Schicht wurde abgetrennt. Die Benzol-Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter vermindertem Druck eingeeengt, wonach Rohkristalle erhalten wurden. Sie wurden aus Ethylacetat umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung in Form von Prismen (11,2 g) erhalten wurde; Ausbeute 73,5 %; Schmp. 134-135 °C.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1640.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,2-2,7 (10H, m); 4,74 (2H, s); 6,49 (1H, s); 7,37 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,74 (1H, dd,  $J=3$  Hz, 2 Hz); 8,18 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2$ :

berechn.: C: 48,03; H: 4,03;

gefunden: C: 47,63; H: 3,99.



Bezugsbeispiel 16

2-(1-Bromocyclohexyl)-8-bromomethyl-6-chloro-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 15 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung in Form von Kristallen (7,59 g) aus 6-Chloro-2-cyclohexyl-6-methyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran (6,64 g) erhalten; Ausbeute 72,8 %. Die Kristalle wurden aus Chloroform und Methanol umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 124-125 °C.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1645; 1590; 1580.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,2-2,7 (10H, m); 4,67 (2H, s); 6,47 (1H, s); 7,68 (1H, d,  $J=2$  Hz); 8,11 (1H, d,  $J=2$  Hz).

Bezugsbeispiel 17

2-(1-Bromocyclopentyl)-8-bromomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 15 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-Cyclopentyl-8-methyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran (14,4 g) erhalten; Ausbeute 9,43 g (40,6 %). Das Produkt wurde aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 114-116 °C.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1640.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,7-2,8 (8H, m); 4,75 (2H, s); 6,47 (1H, s); 7,37 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,71 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,14 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Bezugsbeispiel 18

2-(1-Bromocycloheptyl)-8-bromomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 15 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-Cycloheptyl-8-methyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran (13,2 g) erhalten; Ausbeute 11,17 g (50,1 %); Schmp. 90-91 °C.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1670; 1655.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,3-2,0 (8H, m); 2,5-2,9 (4H, m); 4,73 (2H, s); 6,51 (1H, s); 7,36 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,71 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,14 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Bezugsbeispiel 19

2-(1-Bromo-1-propylbutyl)-8-bromomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 15 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-(1-Propylbutyl)-8-methyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran und N-Bromosuccinimid erhalten; Schmp. 86-87 °C; Ausbeute 58,7 %.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1645.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, t,  $J=6,8$  Hz); 1,2-1,7 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 4,72 (2H, s); 6,62 (1H, s); 7,33 (1H, t,  $J=7,5$  Hz); 7,71 (1H, dd,  $J=7,5$  Hz, 2 Hz); 8,15 (1H, dd,  $J=7,5$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Br}_2$ :

berechn.: C: 49,07; H: 4,84;

gefunden: C: 49,06; H: 4,73.

Bezugsbeispiel 20

2-(1-Bromocyclohexyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

2-(1-Bromocyclohexyl)-8-bromomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran (11,2 g, 0,028 mol) wurde in Dimethylformamid (200 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde NaCN (1,5 g, 0,0305 mol) bei 10 °C unter Rühren hinzugefügt. Die Mischung wurde 30 min gerührt. Wasser wurde der Reaktionsmischung zugesetzt, und die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert. Die Rohkristalle wurden durch Silicagel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Chloroform-Hexan (10 : 1)) gereinigt, wonach die Titel-Verbindung (4,08 g) erhalten wurde; Ausbeute 44,7 %. Das Produkt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 144-145 °C.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 2240; 1640.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,2-2,7 (10H, m); 3,97 (2H, s); 6,44 (1H, s); 7,40 (1H, t, J=8 Hz); 7,44 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz); 8,17 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ :

berechn.: C: 58,98; H: 4,66; N: 4,05

gefunden: C: 59,07; H: 4,65; N: 4,06.

Bezugsbeispiel 21

2-(1-Bromocyclohexyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

NaCN (3,88 g, 0,075 mol) wurde in Wasser (11 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde Benzyltrimethylammoniumchlorid (13,9 g, 0,075 mol) hinzugefügt. Nach 15 min Rühren bei 50 °C wurde Chloroform (120 ml) zugegeben, und weiter wurde 2-(1-Bromocyclohexyl)-8-bromomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran (12 g, 0,03 mol) hinzugefügt. Die Mischung wurde 4 h gerührt. Die Chloroform-Schicht wurde mit

Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und dann unter vermindertem Druck eingeengt, wonach Kristalle erhalten wurden. Die Rohkristalle wurden aus Ethylacetat umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung (7,5 g) in Form von Prismen erhalten wurde; Schmp. 143-144 °C; Ausbeute 72,2 %. Die IR- und NMR-Spektren waren mit denjenigen der in Bezugsbeispiel 20 erhaltenen Verbindung identisch.

Bezugsbeispiel 22

2-(1-Bromocyclohexyl)-6-chloro-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 21 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-(1-Bromocyclohexyl)-8-bromomethyl-6-chloro-4-oxo-4H-[1]-benzopyran erhalten; Ausbeute 53,9 %. Das Produkt wurde aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 122-123 °C.

IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 2240; 1660; 1640; 1590; 1580.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,0-2,6 (10H, m); 3,9 $\phi$  (2H, s); 6,47 (1H, s); 7,41 (1H, d, J=2 Hz); 8,14 (1H, d, J=2 Hz).

Bezugsbeispiel 23

2-(1-Bromocyclopentyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 21 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-(1-Bromocyclopentyl)-8-bromomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran erhalten; Ausbeute 62,2 %; Schmp. 132-133 °C.

IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 2230; 1640; 1595; 1580.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,9-2,8 (8H, m); 4,00 (2H, s); 6,47 (1H, s); 7,44 (1H, t, J=8 Hz); 7,8 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz); 8,2 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz).

Bezugsbeispiel 24

2-(1-Bromocycloheptyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 21 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-(1-Bromocycloheptyl)-8-bromomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran erhalten; Ausbeute 68,8 %. Das Produkt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 97-98 °C.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 2230; 1660; 1595; 1580.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,4-1,9 (8H, m); 2,5-2,7 (4H, m); 4,00 (2H, s); 6,51 (1H, s); 7,46 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,91 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,22 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Bezugsbeispiel 25

2-(1-Bromo-1-propylbutyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran

In der gleichen Weise, wie sie in Bezugsbeispiel 21 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-(1-Bromo-1-propylbutyl)-8-bromomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran erhalten; Schmp. 120-122 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat); Ausbeute 83 %.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2250; 1655.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (6H, t,  $J=6,8$  Hz); 1,2-1,7 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 3,95 (2H, s); 6,53 (1H, s); 7,42 (1H, t,  $J=7,5$  Hz); 7,77 (1H, dd,  $J=7,5$  Hz, 2 Hz); 8,20 (1H, dd,  $J=7,5$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$ :

berechn.: C: 59,68; H: 5,56; N: 3,87

gefunden: C: 59,52; H: 5,26; N: 3,76.

Beispiel 1

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure

2-(1-Bromocyclohexyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran (7,0 g) wurde in Essigsäure (70 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde 50-proz. Schwefelsäure (70 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde 4 h bei 110 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit kaltem Wasser verdünnt, und die abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert. Die Kristalle wurden aus Ethylacetat und Methanol umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung (4,24 g) in Form von Prismen erhalten wurde; Schmp. 214-216 °C; Ausbeute 73.7 %.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 2500-3000; 1730; 1620; 1585.

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,5-1,9 (4H, m); 2,1-2,4 (4H, m); 3,87 (2H, s); 6,28 (1H, s); 6,87-7,07 (1H, m); 7,36 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,69 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 7,88 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ :

berechn.: C: 71,82; H: 5,67;

gefunden: C: 71,86; H: 5,65.

Beispiel 2

[6-Chloro-2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure

In der gleichen Weise, wie sie in Beispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-(1-Bromocyclohexyl)-6-chloro-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran erhalten; Ausbeute 70,9 %. Das Produkt wurde aus Dichloromethan und Methanol umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Schmp. 204-206 °C .

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 2500-3000; 1715; 1620; 1575.

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,4-1,8 (4H, m); 2,1-2,4 (4H, m); 3,91 (2H, s); 6,33 (1H, s); 6,97 (1H, m); 7,77-7,88 (2H, m); 12,7 (1H, br).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ :

berechn.: C: 64,06; H: 4,74;

gefunden: C: 64,17; H: 4,60.

### Beispiel 3

#### [2-(1-Cyclopentenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure

In der gleichen Weise, wie sie in Beispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-(1-Bromocyclopentyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran erhalten; Ausbeute 70,9 %. Das Produkt wurde aus Dichloromethan und Methanol umkristallisiert, wonach Nadeln erhalten wurden: Schmp. 198-200 °C .

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 2500-3000; 1740; 1715; 1630; 1610; 1580.

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,9-2,2 (2H, m); 2,5-2,7 (4H, m); 3,91 (2H, s); 6,28 (1H, s); 6,86 (1H, m); 7,38 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,71 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 7,93 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ :

berechn.: C: 71,10; H: 5,22;

gefunden: C: 70,82; H: 5,04.

### Beispiel 4

#### [2-(1-Cycloheptenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure

In der gleichen Weise, wie sie in Beispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-(1-Bromocycloheptyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran erhalten;

Ausbeute 73,5 %. Das Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert, wonach Nadeln erhalten wurden; Schmp. 168-170 °C .

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 2500-3000; 1720; 1610; 1580.

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,4-1,9 (6H, m); 2,3-2,7 (4H, m); 3,93 (2H, s); 6,42 (1H, s); 7,06 (1H, t,  $J=7$  Hz); 7,39 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,71 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 7,93 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 12,7 (1H, br).

#### Beispiel 5

#### [2-(3-Hepten-4-yl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure

In der gleichen Weise, wie sie in Beispiel 1 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus 2-(1-Bromo-1-propylbutyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran erhalten; Schmp. 216-218 °C (umkristallisiert aus 80-proz. Ethanol); Ausbeute 68 %.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2300-3000; 1720; 1610; 1580.

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 0,8-1,6 (8H, m); 2,1-2,6 (4H, m); 3,90 (2H, s); 6,40 (1H, s); 6,67 (1H, t,  $J=7,5$  Hz); 7,37 (1H, t,  $J=7,5$  Hz); 7,70 (1H, dd,  $J=7,5$  Hz, 2 Hz); 7,92 (1H, dd,  $J=7,5$  Hz, 2 Hz); 12,5 (1H, br, s).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$ :

berechn.: C: 71,98; H: 6,71;

gefunden: C: 72,06; H: 6,71.

#### Beispiel 6

#### [2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetamid

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure (100 mg) und Triethylamin (53 mg) wurden zu Dichloromethan (2 ml) gegeben. Nach Zugabe von Diphenylphosphorylazid (145 mg) unter Rühren und Eiskühlung



wurde die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Konz. wäßriges Ammoniak (5 ml) wurde zu der Reaktionsmischung hinzugefügt, und das Rühren wurde 1 h weiter fortgesetzt. Hexan (5 ml) wurde zugegeben, und die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert. Die Kristalle wurden aus Dichloromethan und Methanol umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung in Form von Nadeln erhalten wurde;

Schmp. 244-245 °C; Ausbeute 64 mg (64,6 %).

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400; 3310; 3220; 1670; 1625.

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,5-1,8 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 3,73 (2H, s); 6,27 (1H, s); 6,97 (1H, br); 7,07 (1H, m); 7,33 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,5 (1H, br); 7,63 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 7,89 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ :

berechn.: C: 72,07; H: 6,05; N: 4,94;

gefunden: C: 72,00; H: 5,86; N: 4,78.

#### Beispiel 7

#### Natrium-[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetat

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure (200 mg) wurde in einem Mischlösungsmittel aus Chloroform (9 ml) und Methanol (1 ml) gelöst. Nach Zusatz einer 1N-Lösung von NaOMe in Methanol (0,7 ml) wurde die Lösung unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, und Aceton wurde zu der Lösung hinzugefügt, wonach die Titel-Verbindung in Form von Kristallen erhalten wurde; Schmp. 260-265 °C (Zers.); Ausbeute 183 mg (78,4 %).

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300; 2500-3000; 1625; 1585.

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,5-1,8 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 3,47 (2H, s); 6,22 (1H, s); 7,1 (1H, m); 7,27 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,56 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 7,78 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $C_{17}H_{15}O_4Na \cdot 1,5 H_2O$ :  
berechn.: C: 61,26; H: 5,44;  
gefunden: C: 61,39; H: 5,50.

Beispiel 8

Ethyl-[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]-acetat

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure (2,0 g) wurde in Ethanol (50 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde konz. Schwefelsäure (0,5 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde 5 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde die Mischung mit Ethylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und unter vermindertem Druck konzentriert, wonach die Titel-Verbindung in Form von Kristallen erhalten wurde. Die Kristalle wurden aus Ethylacetat umkristallisiert, wonach Prismen erhalten wurden; Ausbeute 1,34 g (61,0 %); Schmp. 126-127 °C.

IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 1725; 1640; 1590; 1575.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,23 (3H, t,  $J=7$  Hz); 1,5-1,9 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 3,87 (2H, s); 4,17 (2H, q,  $J=7$  Hz); 6,3 (1H, s); 6,96 (1H, m); 7,31 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,57 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $C_{19}H_{20}O_4$ :

berechn.: C: 73,06; H: 6,45;

gefunden: C: 72,92; H: 6,48.

Beispiel 9

N-Methyl-[2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetamid

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure (568 mg) und Triethylamin (0,34 ml) wurden zu Dichloromethan (6 ml) gegeben, und zu der Mischung wurde

tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur Diphenylphosphorylazid (0,52 ml) hinzugefügt. Nach 30 min Rühren wurde eine 30-proz. wäßrige Methylamin-Lösung (5 ml) hinzugefügt, und das Rühren wurde 2 h weiter fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, und n-Hexan wurde zu dem Rückstand hinzugegeben. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert. Die Rohkristalle wurden aus Methanol umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung in Form von Prismen erhalten wurde; Ausbeute 380 mg (64 %); Schmp. 213-214 °C.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290; 3240; 3030; 1660; 1630.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,6-1,9 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 3,11 (3H, d J=5 Hz); 3,80 (2H, s); 5,75 (1H, br); 6,21 (1H, s); 6,93 (1H, m); 7,28 (1H, t, J=8 Hz); 7,56 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz); 8,03 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ :

berechn.: C: 72,71; H: 6,44; N: 4,71;

gefunden: C: 72,57; H: 6,43; N: 4,74.

#### Beispiel 10

#### N,N-Dimethyl-[2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetamid

In der gleichen Weise, wie sie in Beispiel 9 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus [2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure und Triethylamin, Diphenylphosphorylazid und Dimethylamin erhalten; Ausbeute 72 %; Schmp. 200-202 °C (umkristallisiert aus Methanol).

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1650; 1630.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,6-1,9 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 3,00 (3H, s); 3,07 (3H, s); 3,93 (2H, s); 6,28 (1H, s); 6,84 (1H, m); 7,29 (1H, t, J=8 Hz); 7,52 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz); 8,09 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $C_{19}H_{21}NO_3$ :  
berechn.: C: 73,29; H: 6,80; N: 4,50;  
gefunden: C: 73,06; H: 6,82; N: 4,45.

Beispiel 11

N-Phenyl-[2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetamid

In der gleichen Weise, wie sie in Beispiel 9 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus [2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure, Triethylamin, Diphenylphosphorylazid und Anilin erhalten; Ausbeute 43 %; Schmp. 242-243 °C (umkristallisiert aus Methanol).  
IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 3240; 3200; 3130; 3060; 3040; 1650.

NMR ( $CDCl_3$  +  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,3-1,9 (4H, m); 2,0-2,4 (4H, m); 3,97 (2H, s); 6,19 (1H, s); 6,9-7,75 (8H, m); 7,98 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 10,06 (1H, br).

Elementaranalyse für  $C_{23}H_{21}NO_3$ :  
berechn.: C: 76,86; H: 5,89; N: 3,90;  
gefunden: C: 76,60; H: 5,65; N: 3,90.

Beispiel 12

N-[2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetyl]morpholin

In der gleichen Weise, wie sie in Beispiel 9 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus [2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure, Triethylamin, Diphenylphosphorylazid und Morpholin erhalten; Ausbeute 72 %; Schmp. 194-195 °C (umkristallisiert aus Methanol).  
IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 1635.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,5-2,0 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 3,5-3,8 (8H, m); 3,93 (2H, s); 6,30 (1H, s); 6,47 (1H, m); 7,31 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,53 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,22 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $C_{21}H_{23}NO_4$ :  
berechn.: C: 71,37; H: 6,56; N: 3,96;  
gefunden: C: 71,45; H: 6,58; N: 3,87.

Beispiel 13

Methyl-[2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetat

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure (1,42 g) und konz. Schwefelsäure (0,2 ml) wurden zu Methanol (30 ml) hinzugefügt, und die Mischung wurde 3 h zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und die extrahierte Schicht wurde gewaschen und getrocknet. Das Ethylacetat wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde aus Hexan-Ethylacetat umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung erhalten wurde; Schmp. 137-138 °C; Ausbeute 72 %.

IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 1730; 1635; 1590; 1570.

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,6-1,8 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 3,76 (3H, s); 3,90 (2H, s); 6,33 (1H, s); 6,97 (1H, m); 7,33 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,60 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,17 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $C_{18}H_{18}O_4$ :  
berechn.: C: 72,47; H: 6,08;  
gefunden: C: 72,56; H: 6,04.

Beispiel 14

Isopropyl-[2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetat

In der gleichen Weise, wie sie in Beispiel 13 beschrieben ist, wurde die Titel-Verbindung aus [2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure und

Isopropanol erhalten; Ausbeute 63 %; Schmp. 142-143 °C (umkristallisiert aus Hexan-Ethylacetat).

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1725; 1635.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (6H, d,  $J=6$  Hz); 1,5-2,0 (4H, m); 2,2-2,5 (4H, m); 3,83 (2H, s); 4,88-5,20 (1H, m); 6,33 (1H, s); 6,93 (1H, m); 7,28 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,60 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,11 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ :

berechn.: C: 73,60; H: 6,79;

gefunden: C: 73,43; H: 6,72.

#### Beispiel 15

#### 2,2-Dimethylpropyl-[2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetat

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure (2,84 g) wurde in Dimethylformamid (30 ml) gelöst, und Carbodiimidazol (1,78 g) wurde zu der Lösung hinzugefügt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde 2,2-Dimethylpropanol (0,88 g) dazugegeben. Nach 4 h Rühren bei 60 °C wurde Wasser zugegeben, und die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die extrahierte Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt, wonach die Titel-Verbindung (0,82 g) erhalten wurde; Ausbeute 23 %; Schmp. 138-139 °C (umkristallisiert aus Hexan-Ethylacetat).

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1730; 1635.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,80 (9H, s); 1,5-2,0 (4H, m); 2,2-2,5 (4H, m); 3,77 (2H, s); 3,90 (2H, s); 6,28 (1H, s); 6,94 (1H, m); 7,29 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,56 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,12 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$ :

berechn.: C: 74,55; H: 7,39;

gefunden: C: 74,65; H: 7,42.

Beispiel 16

2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-[2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetat

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure (2,84 g), 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol (3,96 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (2,28 g) wurden unter Eiskühlung zu Dichloromethan (30 ml) hinzugegeben, und dann wurde die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck konzentriert, und der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt, wonach die Titelverbindung (2,65 g) erhalten wurde; Ausbeute 67 %; Schmp. 104-105 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat).

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1725; 1645; 1590; 1575.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (6H, s); 1,6-1,8 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 3,53-3,76 (2H, m); 3,9-4,35 (3H, m); 3,93 (2H, s); 6,31 (1H, s); 6,93 (1H, m); 7,33 (1H, t,  $J=8$  Hz); 7,61 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz); 8,11 (1H, dd,  $J=8$  Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$ :

berechn.: C: 69,33; H: 6,58;

gefunden: C: 69,41; H: 6,67.

Beispiel 17

2,3-Dihydroxypropyl-[2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetat

2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-[2-(1-cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetat (2,0 g) wurde in Tetrahydrofuran (30 ml) gelöst, und 2N Salzsäure (10 ml) wurde dazugegeben. Die Mischung wurde 1 h bei 50 °C gerührt, und dann wurde Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde mit Chloroform extrahiert, und die extrahierte

Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung (1,0 g) in Form von Prismen erhalten wurde; Ausbeute 59 %.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300-3500; 1740; 1640; 1590; 1570.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,6-1,8 (4H, m); 2,2-2,4 (4H, m); 2,13 (1H, t, J=6 Hz); 2,87 (1H, d, J=6 Hz); 3,4-3,7 (2H, m); 3,7-4,0 (1H, m); 3,94 (2H, s); 4,20 (2H, d, J=6 Hz); 6,27 (1H, s); 6,92 (1H, m); 7,30 (1H, t, J=8 Hz); 7,53 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz); 8,08 (1H, dd, J=8 Hz, 2 Hz).

Elementaranalyse für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$ :

berechn.: C: 67,03; H: 6,19;

gefunden: C: 67,13; H: 6,37.

#### Beispiel 18

#### [2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure

Ethyl-[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]-acetat (2,5 g) wurde in Essigsäure (35 ml) gelöst, und zu der Lösung wurde 50-proz. Schwefelsäure (30 ml) hinzugefügt. Die Mischung wurde 4 h zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, und die abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus einem Mischlösungsmittel aus Ethylacetat und Methanol umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung erhalten wurde; Ausbeute 68 %.

Der Schmelzpunkt und die IR- und NMR-Spektren waren mit denjenigen des Produkts aus Beispiel 1 identisch.



Beispiel 19

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetamid

2-(1-Bromocyclohexyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran (3,0 g) wurde zu Polyphosphorsäure (120 ml) hinzugefügt, und die Mischung wurde in einem Ölbad 2 h auf etwa 120 °C erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde Wasser (etwa 300 ml) zugesetzt, um die Polyphosphorsäure zu zersetzen. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus einem Mischlösungsmittel aus Dichlormethan und Methanol umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung erhalten wurde; Ausbeute 57 %.

Der Schmelzpunkt und die IR- und NMR-Spektren waren mit denjenigen des Produkts aus Beispiel 6 identisch.

Beispiel 20

Ethyl-[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetat

2-(1-Bromocyclohexyl)-8-cyanomethyl-4-oxo-4H-[1]-benzopyran (5,0 g) und 50-proz. Schwefelsäure (4 ml) wurden zu Ethanol (400 ml) hinzugefügt, und die Mischung wurde 8 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde Ethanol (etwa 300 ml) unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde zu Wasser hinzugefügt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und konzentriert. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung erhalten wurde; Ausbeute 56 %.

Der Schmelzpunkt und die IR- und NMR-Spektren waren mit denjenigen des Produkts aus Beispiel 8 identisch.

Beispiel 21

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]essigsäure

[2-(1-Cyclohexenyl)-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-8-yl]acetamid (1,3 g) wurde zu einer Mischung von Essigsäure (20 ml) und 50-proz. Schwefelsäure (20 ml) hinzugefügt, und die Mischung wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, und die abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus einer Mischlösungsmittel aus Ethylacetat und Methanol umkristallisiert, wonach die Titel-Verbindung erhalten wurde; Ausbeute 71 %.

Der Schmelzpunkt und die IR- und NMR-Spektren waren mit denjenigen des Produkts aus Beispiel 1 identisch.

Test 1

M5076-Tumor-Zellen ( $1 \times 10^6$  Zellen/Maus) wurden intraperitoneal in BDF<sub>1</sub>-Mäuse transplantiert (5 Mäuse/Gruppe). Beginnend 24 h nach der Transplantation wurde den Mäusen täglich an 9 aufeinander folgenden Tagen ein Medikament intraperitoneal injiziert. Die Antitumor-Wirksamkeit des Medikaments wurde auf der Grundlage der Verlängerung der Überlebensdauer der tumortragenden Mäuse bewertet, und ein aus der Überlebensdauer berechneter Prozentsatz (T/C %) der behandelten Tiere (T) relativ zu den Kontroll-Tieren (C) über 130 % wurde als aktiv angesehen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Medikament	Dosis mg/kg	Mittlere Überlebens- Dauer Tage	T/C %	Zahl der 100 Tage oder mehr überlebenden Tiere/Zahl der Test-Tiere
Verbindung [II]	50	51,5	242	0/5
Verbindung aus Beispiel 1	25	86,5	406	2/5
Kontrolle	-	21,3	100	0/5

Test 2

M5076-Tumor-Zellen ( $5 \times 10^5$  Zellen/Maus) wurden intra-dermal in die Flanke von C57BL/6-Mäuse transplantiert (5 Mäuse/Gruppe). Beginnend 24 h nach der Transplantation wurde den Mäusen täglich 5 aufeinander folgenden Tagen ein Medikament intraperitoneal injiziert. Die Tumoren wurden 7 Tage nach der Transplantation exzidiert, und die Überlebensdauer der Mäuse wurde beobachtet. Ein (T/C %) der behandelten Tiere (T) relativ zu den Kontroll-Tieren (C) über 130 % wurde als aktiv angesehen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2

Medikament	Dosis mg/kg	Mittlere Überlebens- Dauer Tage	T/C %	Zahl der 100 Tage oder mehr überlebenden Tiere/Zahl der Test-Tiere
Verbindung [II]	50	31,0	87	0/5
Verbindung aus Beispiel 1	50	85,5	241	1/5
Tumor-exzidierte Kontrolle	-	35,5	100	0/5

Test 3

M5076-Tumor-Zellen ( $5 \times 10^5$  Zellen/Maus) wurden intra-dermal in die Flanke von C57BL/6-Mäuse transplantiert (5 Mäuse/Gruppe). Beginnend 24 h nach der Transplantation wurde den Mäusen täglich an 5 aufeinander folgenden Tagen ein Medikament oral verabreicht. Die Tumoren wurden 7 Tage nach der Transplantation exzidiert, und die Überlebensdauer der Mäuse wurde beobachtet. Ein (T/C %) der behandelten Tiere (T) relativ zu den Kontroll-Tieren (C) über 130 % wurde als aktiv angesehen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3

Medikament	Dosis mg/kg	Mittlere Überlebens- Dauer Tage	T/C % %	Zahl der 100 Tage oder mehr überlebenden Tiere/Zahl der Test-Tiere
Verbindung [II]	100	42,5	129	1/5
Verbindung aus Beispiel 3	100	76,5	232	2/5
Verbindung aus Beispiel 13	100	-	>215	3/5
Verbindung aus Beispiel 8	100	-	>215	3/5
Verbindung aus Beispiel 17	100	86,5	262	0/5
Tumor-exzidierte Kontrolle	-	33,0	100	0/10

Beispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Nach üblichen pharmazeutischen Arbeitstechniken werden Kapseln, Weichkapseln und Tabletten entsprechend den nachstehenden Formulierungen hergestellt.

(A) Kapseln

<u>Bestandteile</u>	<u>Menge</u>
(1) Verbindung aus Beispiel 1	50 mg
(2) sehr feines Cellulose-Pulver	30 mg
(3) Lactose	37 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>3 mg</u>
insgesamt	120 mg

Die Bestandteile (1) bis (4) werden miteinander vermischt und in Gelatine-Kapseln gefüllt.

(B) Weichkapseln

<u>Bestandteile</u>	<u>Menge</u>
(1) Verbindung aus Beispiel 3	50 mg
(2) Maisöl	<u>100 mg</u>
insgesamt	150 mg

Die Bestandteile (1) und (2) werden miteinander vermischt und in weiche Kapseln gefüllt.

(C) Tabletten

<u>Bestandteile</u>	<u>Menge</u>
(1) Verbindung aus Beispiel 1	50 mg
(2) Lactose	34 mg
(3) Maisstärke	10,6 mg
(4) Maisstärke (Paste)	5 mg
(5) Magnesiumstearat	0,4 mg
(6) Calcium-carboxymethylcellulose	<u>20 mg</u>
insgesamt	120 mg

Diese Bestandteile werden miteinander vermischt und mit Hilfe einer Tablettiermaschine verpreßt.