

Neue Phenanthridine**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft neue 6-Phenylphenanthridine, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Bekannter technischer Hintergrund

In Chem. Ber. 1939, 72, 675-677, J. Chem. Soc., 1956, 4280-4283 und J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808 wird die Synthese von 6-Phenylphenanthridinen beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen neuen Phenanthridine überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt), worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch **R7** substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 **COOR71** oder **CON(R72)R73** bedeutet und

R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und

R72 und **R73** unabhängig voneinander

Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

3-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes **1-4C-Alkoxy** seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy-, der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, insbesondere der 2,2,2-Trifluorethoxy- und bevorzugt der Difluormethoxyrest genannt.

1-4C-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl- und bevorzugt der Ethyl- und Methylrest.

1-2C-Alkylendioxy steht beispielsweise für den Methylendioxy-(-O-CH₂-O-) und den Ethylendioxyrest (-O-CH₂-CH₂-O-).

Haben **R3** und **R31** gemeinsam die Bedeutung **1-4C-Alkylen**, so sind die Positionen 1 und 4 in Verbindungen der Formel I durch eine **1-4C-Alkylenbrücke** miteinander verknüpft, wobei **1-4C-Alkylen** für geradkettige oder verzweigte Alkylenreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht. Beispielsweise seien die Reste Methylen (-CH₂-), Ethylen (-CH₂-CH₂-), Trimethylen (-CH₂-CH₂-CH₂-), 1,2-Dimethylethylen [-CH(CH₃)-CH(CH₃)-] und Isopropyliden [-C(CH₃)₂-] genannt.

Wenn R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, dann sind die Kohlenstoffatome in den Positionen 2 und 3 der Verbindungen der Formel I über eine Doppelbindung miteinander verknüpft.

1-7C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Isoheptyl-(2-Methylhexyl-), Hexyl-, Isohexyl-(2-Methylpentyl-), Neo-hexyl-(2,2-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl-(3-Methylbutyl-), Neopentyl-(2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-7C-Cycloalkyl steht für den Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest. Bevorzugt seien die 3-5C-Cycloalkylreste Cyclopropyl, Cyclobutyl und Cyclopentyl genannt.

3-7C-Cycloalkylmethyl steht für einen Methylrest, der durch einen der vorstehend genannten 3-7C-Cycloalkylreste substituiert ist. Bevorzugt seien die 3-5C-Cycloalkylmethylreste Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl und Cyclopentylmethyl genannt.

Der Substituent R7 kann in jeder geeigneten Position am Phenylring angebunden sein. Insbesondere bevorzugt ist die Anbindung des Substituenten R7 in 4-Position des Phenylrings.

Als beispielhafte durch R7 substituierte Phenylreste seien genannt 4-Carboxyphenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 2-Methoxycarbonylphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 3-Ethoxycarbonylphenyl, 2-Ethoxycarbonylphenyl, 4-(N-Methylaminocarbonyl)phenyl, 3-(N-Methylaminocarbonyl)phenyl, 4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)phenyl, 4-Carbamoylphenyl und 3-Carbamoylphenyl.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und
R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und
R72 und R73 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-7C-Alkyl bedeuten,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
R3 Wasserstoff bedeutet,
R31 Wasserstoff bedeutet,
oder worin
R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,
R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
R5 Wasserstoff bedeutet,
R51 Wasserstoff bedeutet,
oder worin
R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und
R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und
R72 und R73 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
R2 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
R3 und R31 Wasserstoff bedeuten,
R4 Wasserstoff bedeutet,
R5 und R51 Wasserstoff bedeuten,
R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und
R71 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
R72 Wasserstoff bedeutet und
R73 1-4C-Alkyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung der bevorzugten Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R2 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R3 und R31 Wasserstoff bedeuten,

R4 Wasserstoff bedeutet,

R5 und R51 Wasserstoff bedeuten,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 COOR71 bedeutet und

R71 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich um chirale Verbindungen mit Chiralitätszentren in den Positionen 4a und 10b und je nach Bedeutung der Substituenten R3, R31, R4, R5 und R51 weiteren Chiralitätszentren in den Positionen 1,2,3 und 4. Die Erfindung umfaßt daher alle denkbaren reinen Diastereomeren und reinen Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mi-

schungsverhältnis, einschließlich der Racemate. Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen die Wasserstoffatome in den Positionen 4a und 10b cis-ständig zueinander sind. Insbesondere bevorzugt sind dabei die reinen cis-Diastereomeren und die reinen cis-Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis und einschließlich der Racemate. Bevorzugt genannt seien dabei die (-)-cis-Enantiomeren.

Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden. Vorzugsweise erfolgt eine Enantiomerentrennung auf Stufe der Ausgangsverbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt). Alternativ können enantiomerenreine Ausgangsverbindungen der Formel III auch über asymmetrische Synthesen dargestellt werden.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, cyclokondensiert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Gewünschtenfalls können erhaltene Verbindungen der Formel I durch Derivatisierung in weitere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Beispielsweise können aus Verbindungen der Formel I, worin R7 eine Estergruppe darstellt durch saure oder alkalische Verseifung die entsprechenden Säuren erhalten werden, durch Umsetzung mit Aminen der Formel HN(R72)R73 die entsprechenden Amide dargestellt werden oder auch durch Umesterung von Estern der Formel I bzw. durch Veresterung von Säuren der Formel I entsprechende Ester hergestellt werden. Die Umsetzungen erfolgen zweckmäßigerweise analog dem Fachmann bekannter Methoden, z.B. so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Die Cyclokondensation erfolgt auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise gemäß Bischler-Napieralski (z.B. so, wie in J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282 beschrieben) in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie beispielsweise Polyphosphorsäure, Phosphorpentachlorid, Phosphorpennoxid oder bevorzugt Phosphoroxxytrichlorid, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform, oder in einem cyclischen Kohlenwasserstoff wie Toluol oder Xylol, oder einem sonstigen inerten Lösungsmittel wie Acetonitril, oder ohne weiteres Lösungsmittel unter Verwendung eines Überschusses an Kondensationsmittel, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs- bzw. Kondensationsmittels.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Methanol, Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind aus den entsprechenden Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel R6-CO-X, worin R6 die oben angegebene Bedeutung hat und X eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise ein Chloratom darstellt, zugänglich. Beispielsweise wird die Benzoylierung wie in den nachfolgenden Beispielen oder wie in J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808 beschrieben durchgeführt.

Verbindungen der Formel R6-CO-X und Verbindungen der Formel III sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel III lassen sich z.B. aus Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben genannten Bedeutungen haben, durch Reduktion der Nitrogruppe darstellen.

Die Reduktion erfolgt auf eine dem Fachmann bekannte Weise, beispielsweise so wie in J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben. Vorzugsweise erfolgt die Reduktion durch katalytische Hydrierung, z.B. in Gegenwart von Raney-Nickel, in einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol bei Raumtemperatur und unter Normal- oder erhöhtem Druck. Gewünschtenfalls kann dem Lösungsmittel eine katalytische Menge einer Säure, wie beispielsweise Salzsäure zugesetzt werden.

Die Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen der Formel III erfolgt auf eine dem Fachmann bekannte Weise z.B. über Salzbildung der racemischen Verbindungen der Formel III mit optisch aktiven Carbonsäuren.

Alternativ lassen sich enantiomerenreine Verbindungen der Formel III auch durch asymmetrische Synthese ausgehend von Verbindungen der Formel IVa (siehe beigefügtes Formelblatt) nach Iminbildung mit optisch aktiven Aminen (z.B. R-(+)-1-Phenethylamin und S-(-)-1-Phenethylamin) durch Hydrierung und anschließende reduktive Spaltung des erhaltenen sekundären Amins gewinnen (z.B. wie in Arch. Pharm. 1989, 322, 187 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben).

Verbindungen der Formel IVa können beispielsweise ausgehend von Verbindungen der Formel IV in einer dem Fachmann bekannten Weise (z.B. so wie in Tetrahedron 1968, 24, 6583 oder wie in den Beispielen beschrieben) erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R5 und R51 Wasserstoff bedeuten, sind entweder bekannt oder können aus entsprechenden Verbindungen der Formel IV, worin R5 und R51 gemeinsam eine weitere Bindung bedeuten, hergestellt werden. Die Reaktion kann auf eine dem Fachmann bekannte Weise erfolgen, vorzugsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, z.B. so wie in J. Chem. Soc.(C), 1971, 1805-1808 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen der Formel IV, worin R5 und R51 gemeinsam eine weitere Bindung bedeuten, sind entweder bekannt oder können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel VI (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R3, R31 und R4 die oben genannten Bedeutungen besitzen, erhalten werden.

Die Cycloaddition erfolgt dabei auf eine dem Fachmann bekannte Weise gemäß Diels-Alder, z.B. so wie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 oder in J. Org. Chem. 1952, 17, 581 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben.

Bei der Cycloaddition erhaltene Verbindungen der Formel IV, worin der Phenylring und die Nitrogruppe trans-ständig zueinander sind, können in einer dem Fachmann bekannten Weise in die entsprechenden cis-Verbindungen übergeführt werden z.B. so wie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 oder wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen der Formel VI und V sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel V können beispielsweise auf eine dem Fachmann bekannte Weise aus entsprechenden Verbindungen der Formel VII, so wie z.B. in J. Chem. Soc. 1951, 2524 oder in J. Org. Chem. 1944, 9, 170 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel VII (siehe beigelegtes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind entweder bekannt oder können auf eine dem Fachmann bekannte Weise, so wie z.B. in Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formeln I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, d.Th. für der Theorie, Sdp. für Siedepunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, SF für Summenformel, MG für Molegewicht, Ber. für Berechnet, Gef. für Gefunden. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele

Endprodukte

1. (+/-)-cis-3,9-Dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

1,8 g (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid werden in 50 ml Acetonitril und 1,0 ml Phosphoroxychlorid gelöst und 8 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester/Petroläther umkristallisiert. Man erhält 660 mg (38,6 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp.: 121,5-122,5°C.

SF: C₂₃ H₂₅ N O₄; MG: 379,46

Elementaranalyse: Ber.: C 72,80 H 6,64 N 3,69

Gef.: C 72,70 H 6,61 N 3,58

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel 1:

2. (+/-)-cis-3,9-Diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 136-137°C, Ausbeute 59,8 % d.Th.

SF: C₂₅ H₂₉ N O₄; MG: 407,51

Elementaranalyse: Ber.: C 73,69 H 7,18 N 3,44

Gef.: C 73,83 H 7,27 N 3,59

3. (+/-)-cis-9-Difluormethoxy-3-methoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 126-127°C, Ausbeute 34,5 % d.Th.

SF: C₂₃ H₂₃ F₂ N O₄; MG: 415,44

Elementaranalyse: Ber.: C 66,50 H 5,58 N 3,37 F 9,15

Gef.: C 66,59 H 5,55 N 3,36 F 9,21

4. (+/-)-cis-8-Ethoxy-9-methoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin

Schmp.: 143,5-144,5°C; Ausbeute: 88,6 % d.Th.

SF: C₂₄ H₂₇ N O₄; MG: 393,48

Elementaranalyse: Ber.: C 73,26 H 6,92 N 3,56

Gef.: C 73,24 H 6,92 N 3,70

5. (+/-)-cis-8-Ethoxy-9-methoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin

Schmp.: 123-124,5°C; Ausbeute: 81,9 % d.Th.

SF: C₂₄ H₂₇ N O₄; MG: 393,48

Elementaranalyse: Ber.: C 73,26 H 6,92 N 3,56

Gef.: C 73,37 H 6,97 N 3,56

6. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-[3-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Öl; Ausbeute: 40,4 % d.Th.

SF: C₂₅ H₂₉ N O₄; MG: 407,51

Elementaranalyse: Ber.: C 73,69 H 7,17 N 3,44

Gef.: C 73,10 H 7,10 N 3,33

7. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-[2-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Öl; Ausbeute: 19,2 % d.Th.

SF: C₂₅ H₂₉ N O₄; MG: 407,51

Elementaranalyse x 0,5 H₂O: Ber.: C 72,79 H 7,26 N 3,36

Gef.: C 71,90 H 7,26 N 3,20

8. (+/-)-trans-8,9-Dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 212-214°C; Ausbeute: 52,7 % d.Th.

SF: C₂₃ H₂₅ N O₄; MG: 379,46

Elementaranalyse: Ber.: C 72,80 H 6,64 N 3,69

Gef.: C 72,69 H 6,68 N 3,67

9. (-)-cis-3,9-Diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 92-95°C; Ausbeute: 46,6 % d.Th.

SF: C₂₅ H₂₉ N O₄; MG: 407,51

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ -81,26° (c = 0,475, Ethanol)

Elementaranalyse: Ber.: C 73,69 H 7,17 N 3,44

Gef.: C 73,55 H 7,25 N 3,35

10. (+)-cis-3,9-Diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 92-125°C; Ausbeute: 48,2 % d.Th.

SF: C₂₅ H₂₉ N O₄; MG: 407,51

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ +60,08° (c = 0,23, Ethanol)

Elementaranalyse: Ber.: C 73,69 H 7,17 N 3,44

Gef.: C 73,66 H 7,20 N 3,60

11. (-)-cis-3,9-Dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Erstarrendes Öl; Ausbeute: 58,1 % d.Th.

SF: C₂₃ H₂₅ N O₄; MG: 379,46

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ -90,0° (c = 0,2, Ethanol)

Elementaranalyse: Ber.: C 72,80 H 6,64 N 3,69

Gef.: C 72,80 H 6,90 N 3,54

12. (+)-cis-3,9-Dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Erstarrendes Öl; Ausbeute: 86,9 % d.Th.

SF: C₂₃ H₂₅ N O₄; MG: 379,46

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ +83,9° (c = 0,2, Ethanol)

Elementaranalyse: Ber.: C 72,80 H 6,64 N 3,69

Gef. C 72,99 H 6,73 N 3,66

13. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[4-cyclopropylmethoxycarbonyl]phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

2,0 g (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-carboxyphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin werden in 12,0 ml Cyclopropylmethanol suspendiert, mit 1,0 ml Thionylchlorid versetzt und 4 Tage bei 50°C gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 1,33 g (63,7 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp.: 147-148°C.

SF: C₂₆ H₂₈ N O₄; MG: 419,53

Elementaranalyse : Ber.: C 74,44 H 6,97 N 3,34

Gef.: C 74,13 H 6,84 N 3,48

14. (+/-)-cis-6-[4-Carboxyphenyl]-8,9-diehoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin-hydrochlorid

220 mg (+/-)-cis-8,9-Diehoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin werden in 3,0 ml konz. Salzsäure und 5,0 ml Wasser gelöst und 4 h bei 80°C gerührt. Der beim Abkühlen entstehende Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 135 mg (58,1 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp.: 269°C.

SF: C₂₄ H₂₇ N O₄ x HCl; MG: 429,95

Elementaranalyse: Ber.: C 67,05 H 6,56 Cl 8,25 N 3,28

Gef.: C 66,90 H 6,51 Cl 8,22 N 3,11

Ausgehend von den vorstehend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel 14:

15. (+/-)-cis-6-[4-Carboxyphenyl]-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin-hydrochlorid

Schmp. 220°C (Zers.); Ausbeute 65 % d.Th.

SF: C₂₂ H₂₃ N O₄ x HCl; MG: 401,89

Elementaranalyse: Ber.: C 65,75 H 6,02 Cl 8,82 N 3,48

Gef.: C 65,63 H 6,06 Cl 8,58 N 3,60

16. (+/-)-cis-6-[4-Carboxyphenyl]-8-ethoxy-8-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: 180°C (Zers.); Ausbeute: 53,4 % d.Th.

SF: C₂₃ H₂₅ N O₄ x HCl; MG: 415,92

Elementaranalyse x 2,5 H₂O: Ber.: C 59,93 H 6,78 N 3,03 Cl 7,68

Gef.: C 59,70 H 6,57 N 3,18 Cl 7,71

17. (+/-)-cis-6-[4-Carboxyphenyl]-8-ethoxy-8-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: > 250°C, Ausbeute: 32,4 % d.Th.

SF: C₂₃ H₂₅ N O₄ x HCl; MG: 415,92

Elementaranalyse: Ber.: C 66,42 H 8,30 N 3,37 Cl 8,52

Gef.: C 66,37 H 8,31 N 3,24 Cl 8,79

18. (+/-)-cis-6-[3-Carboxyphenyl]-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: 259-260°C, Ausbeute: 32,6 % d.Th.

SF: C₂₄ H₂₇ N O₄ x HCl; MG: 429,95

Elementaranalyse: Ber.: C 67,05 H 6,56 N 3,26 Cl 8,25

Gef.: C 67,05 H 6,67 N 3,19 Cl 8,22

19. (+/-)-cis-6-[4-Carboxyphenyl]-9-difluormethoxy-8-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: 170°C (Zers.), Ausbeute: 69,8 % d.Th.

SF: C₂₂ H₂₁ F₂ N O₄ x HCl; MG: 437,88

Elementaranalyse x C₂H₅OH: Ber.: C 59,57 H 5,83 N 2,89 F 7,85 Cl 7,33

Gef.: C 59,39 H 5,76 N 2,65 F 8,00 Cl 7,10

20. (+/-)-cis-6-[4-(N-Methylaminocarbonyl)phenyl]-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

680 mg (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin werden mit 25 mg Natriumcyanid in 13 ml 9 molarer Methylamin-Lösung in Ethanol im Autoklaven 10 h auf 90°C erwärmt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet,

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether ausgerührt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 380 mg (56,1 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp. 209-211°C.

SF: C₂₃ H₂₆ N₂ O₃; MG: 378,48

Elementaranalyse: Ber.: C 72,99 H 6,92 N 7,40

Gef.: C 72,84 H 6,99 N 7,44

Ausgangsverbindungen

A1. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

2,6 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol werden in 20 ml Methylenchlorid und 1 ml Triethylamin gelöst. Man tropft bei RT innerhalb von 3 h eine Lösung von 2,4 g 4-Methoxycarbonylbenzoesäurechlorid in 30 ml Methylenchlorid zu, extrahiert nach 1 h Rühren mit je 50 ml Wasser, 2N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals Wasser. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und aus Essigsäureethylester kristallisiert. Man erhält 2,0 g (45,5 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp. 139-143°C.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel A1:

A2. (+/-)-cis-N-[2-(3-Difluormethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxy-carbonylbenzamid

Öl; Ausbeute 96,5 % d.Th.

A3. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Öl; Ausbeute 58,7 % d.Th.

A4. (+/-)-cis-N-[2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Schmp.: 151,5-152,5°C; Ausbeute: 78,9 % d.Th.

A5. (+/-)-cis-N-[2-(2-Ethoxy-3-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Schmp.: 126,5-127,5°C, Ausbeute: 58,7 % d.Th.

A6. (+/-)-cis-N-[2-(2,3-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-3-methoxycarbonylbenzamid

Öl; Ausbeute: 96,27 % d.Th.

A7. (+/-)-cis-N-[2-(2,3-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-2-methoxycarbonylbenzamid

Schmp.: 144-144,5°C; Ausbeute: 59,6 % d.Th.

A8. (+/-)-trans-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Schmp.: 189-193°C, Ausbeute: 48,0 % d.Th.

A9. (-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Schmp.: 122-124°C, Ausbeute: 80,15 % d.Th.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ -137,3° (c = 0,11, Ethanol)

A10. (+)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Schmp.: 123-125°C, Ausbeute: 86,75 % d.Th.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ +134,8° (c = 0,135, Ethanol)

A11. (-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Schmp.: 154,5-156°C, Ausbeute: 85,2 % d.Th.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ -167,7° (c = 0,2, Ethanol)

A12. (+)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamid

Schmp.: 153,5-154,5°C, Ausbeute: 85,1 % d.Th.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ +165° (c = 0,2, Ethanol)

B1. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

8,5 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol werden in 400 ml Methanol gelöst und bei RT innerhalb von 8 h portionsweise mit 7 ml Hydrazinhydrat und 2,5 g Raney-Nickel versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit einer Mischung aus Toluol/ Essigsäureethylester/Triethylamin = 4/2/0,5 chromatographiert.

Öl; Ausbeute 74,4 % d.Th.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel B1:

B2. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

Öl; Ausbeute: 65,9 % d.Th.

B3. (+/-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

Öl; Ausbeute 42,8 % d.Th.

B4. (+/-)-cis-2-Difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

14,6 g (+/-)-cis-2-Difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol werden in 170 ml Ethanol gelöst, mit 3,0 g Raney-Nickel versetzt und bei 50 bar Wasserstoffdruck 9 Tage im Autoklaven hydriert. Die Suspension wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel mit einer Mischung aus Toluol/Dioxan/Triethylamin 3/1/0,5 chromatographiert. Nach Eindampfen entsprechender Fraktionen erhält man 3,4 g (25,7 % d.Th.) der Titelverbindung als Öl.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel B4:

B5. (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

Öl; Ausbeute quantitativ

B6. (+/-)-cis-1-Ethoxy-2-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

Öl; Ausbeute quantitativ

B7. (-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol-Hydrochlorid

2,2 g (-)-cis-1,2-Diethoxy-4-[2-(1-phenylethyl)aminocyclohexyl]benzol werden in 50 ml Ethanol suspendiert, mit 270 mg 10%iger Palladiumkohle versetzt und bei 50°C und 50 bar Wasserstoffdruck 6 Tage hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung unter vermindertem Druck aufkonzentriert und das kristallisierende Produkt abgesaugt und getrocknet.

Schmp.: 145-147°C ; Ausbeute: 59,0 % d.Th.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ -80° (c = 0,12, Ethanol)

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel B7:

B8. (+)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol-Hydrochlorid

Schmp.: 149-151°C ; Ausbeute: 52,9 % d.Th.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ +70° (c = 0,21, Ethanol)

B9. (-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

12,0 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol und 6,2 g (-)-Mandelsäure werden in 420 ml Dioxan und 60 ml Tetrahydrofuran gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, getrocknet, mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält 4,8 g (40,0 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp.: 80-81,5°C.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ -58,5° (c = 1, Ethanol).

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel B9:

B10. (+)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

Schmp.: 68-69°C; Ausbeute 37,2 % d.Th.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ +59,2° (c = 1, Ethanol)

C1. (-)-cis-1,2-Diethoxy-4-[2-(1-phenylethyl)aminocyclohexyl]benzol

4,0 g 2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexanon, 2,0 ml R-(+)-1-Phenethylamin und 20 mg Toluolsulfonsäure werden in 150 ml Toluol gelöst und am Wasserabscheider 18 h unter Rückfluß erwärmt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in 200 ml Ethanol aufgenommen, mit 5 g ethanolfeuchtem Raney Nickel versetzt und bei RT und 30-60 bar Wasserstoffdruck 10 Tage hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, engt die Lösung unter vermindertem Druck ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel mit einem Gemisch aus Toluol/Dioxan/Triethylamin im Verhältnis 20/2/1. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man 2,15 g (38,4 % d.Th.) der Titelverbindung als Öl.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} -3,7^\circ$ (c = 0,27, Ethanol)

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel C1:

C2. (+)-cis-1,2-Diethoxy-4-[2-(1-phenylethyl)aminocyclohexyl]benzol

Ausgehend von 2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexanon und S-(-)-1-Phenethylamin erhält man die Titelverbindung als Öl.

Ausbeute: 64,6 % d.Th.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} +7,1^\circ$ (c = 0,56, Ethanol)

D1. 2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexanon

10,2 g 2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohex-4-enon in 600 ml Tetrahydrofuran werden mit 1,5 ml konz. Salzsäure und 400 mg 10%iger Palladiumkohle versetzt und hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Lösung unter vermindertem Druck wird der Rückstand über Kieselgel mit einem Gemisch aus Petrolether/Essigsäureethylester im Verhältnis 2/1 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man 8,25 g (80,9 % d.Th.) der Titelverbindung als erstarrendes Öl.

E1. 2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohex-4-enon

15,0 g (+/-)-trans-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol werden in 375 ml Ethanol gelöst und in 42 ml 20%ige Natriumethylatlösung getropft. Nach 20 min Rühren bei RT wird in eine eisgekühlte Lösung aus 67,5 ml konz. Salzsäure und 1,35 g Hamstoff in 225 ml Wasser und 170 ml Ethanol getropft. Die Lösung wird mit Wasser/Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat

getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester im Verhältnis 2/1 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man 10,33 g (77,1 % d.Th.) der Titelverbindung als Öl.

F1. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol

8,4 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol werden in 450 ml Methanol gelöst, mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt und nach Zugabe von 500 mg Pd/C 10 %ig hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingengt. Schmp.: 84-86,5°C; Ausbeute quantitativ.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel F1:

F2. (+/-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol

Öl; Ausbeute 96,5 % d.Th.

F3. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol

Öl; Ausbeute: 47,0 % d.Th.

G1. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

10,0 g (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol und 20,0 g Kaliumhydroxid werden in 150 ml Ethanol und 35 ml Dimethylformamid gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 17,5 ml konz. Schwefelsäure in 60 ml Ethanol so zugetropft, daß die Innentemperatur 4°C nicht übersteigt. Nach 1 h Rühren wird auf 1 l Eiswasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 82,5-84°C; Ausbeute 86 % d.Th.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel G1:

G2. (+/-)-cis-2-Difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Öl; Ausbeute quantitativ

G3. (+/-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Öl; Ausbeute 96,5 % d.Th.

G4. (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 66-67°C; Ausbeute: 97,2 %

G5. (+/-)-cis-1-Ethoxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 96-97°C; Ausbeute 95,8 % d.Th.

H1. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

50,0 g 3,4-Dimethoxy-*m*-nitrostyrol und 1,0 g (9,1 mmol) Hydrochinon werden in 200 ml abs. Toluol suspendiert und bei -70°C mit 55,0 g (1,02 mol) flüssigem 1,3-Butadien versetzt. Die Mischung wird im Autoklaven 8 Tage bei 160°C gerührt und dann abgekühlt. Ein Teil des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer entfernt, der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und in Ethanol umkristallisiert. Schmp.: 113,5-115,5°C; Ausbeute 76,3 % d.Th.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen entsprechenden Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel H1:

H2. (+/-)-trans-2-Difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 100-102°C; Ausbeute 62,3 % d.Th.

H3. (+/-)-trans-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 80-81,5°C; Ausbeute 59,8 % d.Th.

H4. (+/-)-trans-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 129-130°C; Ausbeute: 75,7 % d.Th.

H5. (+/-)-trans-1-Ethoxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 70,5-72°C; Ausbeute: 66,8 % d.Th.

I1. 3,4-Dimethoxy-o-nitrostyrol

207,0 g 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, 100,0 g Ammoniumacetat und 125 ml Nitromethan werden in 1,0 l Eisessig 3-4 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen im Eisbad wird der Niederschlag abgesaugt, mit Eisessig und Petroläther nachgespült und getrocknet. Schmp.: 140-141°C. Ausbeute: 179,0 g (68,5 % d.Th.).

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen oder literaturbekannten Ausgangsverbindungen erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel I1:

I2. 3-Difluormethoxy-4-methoxy-o-nitrostyrol

Schmp.: 120-123°C; Ausbeute 24,8 % d.Th.

I3. 3,4-Diethoxy-o-nitrostyrol

Schmp.: 136-136,5°C; Ausbeute: 76,2 % d.Th.

I4. 3-Ethoxy-4-methoxy-o-nitrostyrol

Schmp.: 132-133°C; Ausbeute: 70,3 % d.Th.

I5. 4-Ethoxy-3-methoxy-o-nitrostyrol

Schmp.: 147-148,5°C; Ausbeute: 68,6 % d.Th.

J. 3-Difluormethoxy-4-methoxybenzaldehyd

In eine Mischung von 200 g Isovanillin, 6,7 g Benzyltrimethylammonium-chlorid, 314 g 50-proz. Natronlauge und 2 l Dioxan wird unter starkem Rühren ca. 2 h Chlordifluormethan eingeleitet. Anschließend wird die Mischung zwischen Eiswasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase 2 mal mit Ethylacetat ausgerührt, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Zur Entfernung von nicht umgesetztem Isovanillin wird das Öl an neutralem Kieselgel mit Toluol chromatographiert. Nach dem Eindampfen des Eluats erhält man 249 g 3-Difluormethoxy-4-methoxybenzaldehyd als Öl.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen, des zentralen Nervensystems und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematoses, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrome)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoff-

fe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugs-

weise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 1 mg pro Sprühstoß. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie p.o. oder i.v. liegt zwischen 0,1 und 200 mg pro Applikation.

Biologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung der PDE IV-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenyl-alanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Lumino-verstärkte Chemolumineszenz gemessen werden kann. [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 1992, 57, 47-76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesondere die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, die T-Lymphozyten, die Monozyten und die Macrophagen hemmen, sind solche, welche die PDE IV hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE IV-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. *Biochem Pharmacol* 1992, 43, 2041-2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. *Thorax* 1991, 46, 512-523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991, 344, 682-690; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86, 801-808; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. *European Journal of Pharmacology* 1993, 230, 9-14).

Hemmung der PDE IV-AktivitätMethodik

Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1980, 311, 193-198). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von Crotalus Atrox zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschsäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammoniumformiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

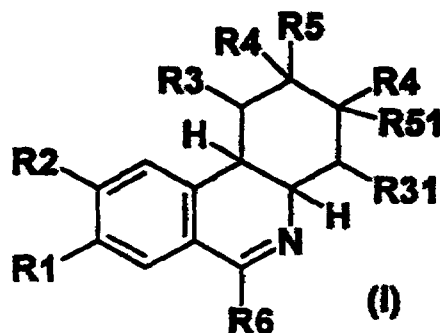
Tabelle A

Hemmung der PDE IV-Aktivität

Verbindung	-log IC ₅₀
1	7,39
2	8,84
3	7,73
4	8,73
5	7,02
6	8,14
7	6,34
8	5,92
9	8,52
10	7,48
11	7,52
12	4,95
13	7,39
14	8,27
15	6,81
16	8,66
17	6,79
18	7,69
19	7,55
20	5,18

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und

R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und

R72 und R73 unabhängig voneinander

Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten,

sowie die Salze dieser Verbindungen.



2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen
- R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
- R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R31 Wasserstoff bedeutet,
- oder worin
- R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,
- R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- R51 Wasserstoff bedeutet,
- oder worin
- R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
- R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und
- R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und
- R72 und R73 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-7C-Alkyl bedeuten,
- sowie die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen
- R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
- R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R31 Wasserstoff bedeutet,
- oder worin
- R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,
- R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- R51 Wasserstoff bedeutet,
- oder worin
- R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
- R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und
- R71 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet und
- R72 und R73 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,



sowie die Salze dieser Verbindungen.

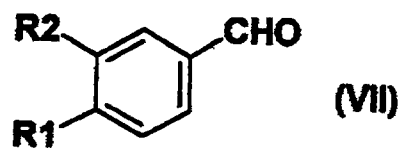
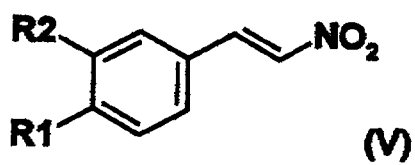
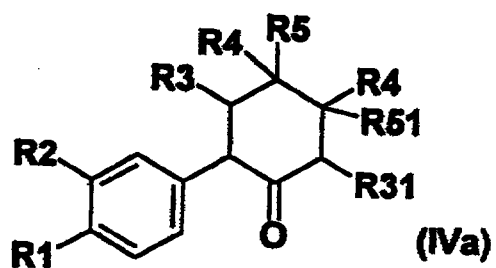
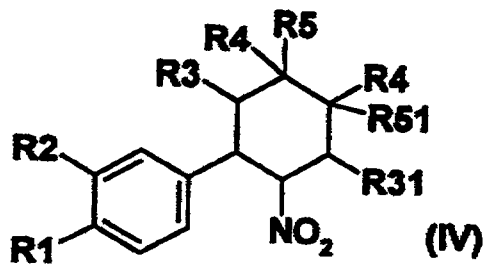
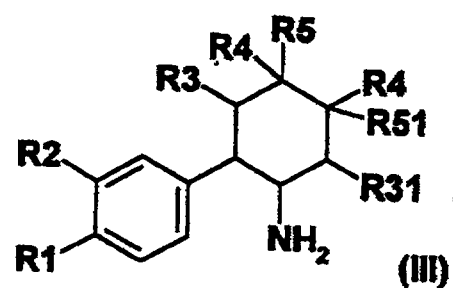
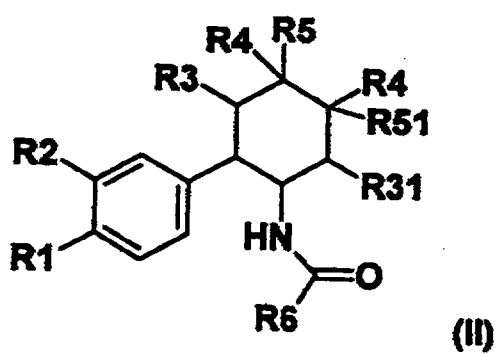
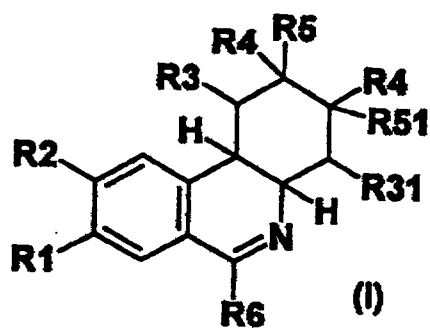
4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen
- R1 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
- R2 Methoxy, Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
- R3 und R31 Wasserstoff bedeuten,
- R4 Wasserstoff bedeutet,
- R5 und R51 Wasserstoff bedeuten,
- R6 einen durch R7 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R7 COOR71 oder CON(R72)R73 bedeutet und
- R71 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R72 Wasserstoff bedeutet und
- R73 1-4C-Alkyl bedeutet,
- sowie die Salze dieser Verbindungen.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 zusammen mit pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

6. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

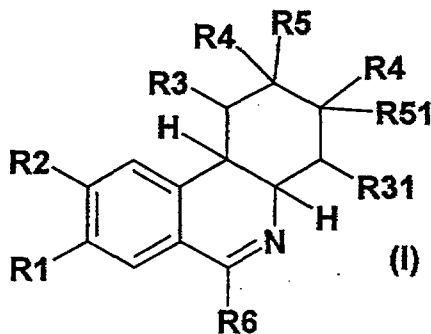


FORMELBLATT



PCT WORLD ORGANISATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY
International Office
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification⁸ : C07D 221/12, A61K 31/47	A1	(11) International publication number: WO 97/28131 ✓ (43) International publication date: 7. August 1997 (07.08.97)
(21) International application number: PCT/EP97/00402 ✓ (22) International filing date: 30. January 1997 (30.01.97) (30) Data relating to the priority: ✓ 196 03 321.7 31. January 1996 (31.01.96) ✓ DE ✓ 96101791.0 8. February 1996 (08.02.96) EP (34) Countries for which the regional or international application has been filed: AT etc. (71) Applicant (for all designated states except US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). ✓ (72) Inventors (for all designated States except CA US): AMSCHLER, Hermann, Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). ERICKERZ, Dieter, Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger, Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). BÄR, Thomas, Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). MARTIN, Thomas, Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). SCHUB, Christian, Ringstrasse 49, D-78465 Konstanz (DE). HATZELMANN, Armin, Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). BEHME, Rolf, Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). HÄNNER, Dietrich, Beethovenstrasse 5, D-78464 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard, Staader Thalweg 4, D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Rainer, Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE). GOEBEL, Karl-Josef, Im Kirchental 12, D-78315 Radolfzell (DE).	(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (US only): GUTTERER; Beate [DE/DE]; Allensbacher Str. 6b, D-78476 Allensbach (DE). (74) Joint Representative: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). (81) Designated States: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, SE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), european patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(54) Title: NEW PHENANTHRIDINES ✓ (54) Bezeichnung: NEUE PHENANTHRIDINE (57) Abstract Compounds of formula (I), where R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 and R6 have the meanings given in the description, are new active bronchial therapeutic agents. (57) Zusammenfassung Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R4, R31, R4, R5, R51 und R6 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika.		



Novel phenanthridinesField of application of the invention

The invention relates to novel 6-phenylphenanthridines which are used in the pharmaceutical industry for the production of medicaments.

Known technical background

The synthesis of 6-phenylphenanthridines is described in Chem. Ber. 1939, 72, 675-677, J. Chem. Soc., 1956, 4280-4283 and J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808.

Description of the invention

It has now been found that the novel phenanthridines described in greater detail below have surprising and particularly advantageous properties.

The invention thus relates to compounds of the formula I (see attached formula sheet), in which

R1 is hydroxy, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 3-7C-cycloalkylmethoxy or 1-4C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R2 is hydroxy, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 3-7C-cycloalkylmethoxy or 1-4C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

or in which

R1 and R2 together are a 1-2C-alkylenedioxy group,

R3 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R31 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

or in which

R3 and R31 together are a 1-4C-alkylene group,

R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R5 is hydrogen

R51 is hydrogen,

or in which

R5 and R51 together are an additional bond,

R6 is a phenyl radical which is substituted by R7, where

R7 is COOR71 or CON(R72)R73 and

R71 is hydrogen, 1-7C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl or 3-7C-cycloalkylmethyl and

R72 and R73 independently of one another are each hydrogen, 1-7C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl or 3-7C-cycloalkylmethyl, and the salts of these compounds.

1-4C-alkoxy represents radicals which, in addition to the oxygen atom, contain a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, propoxy, isopropoxy and preferably the ethoxy and methoxy radical.

3-7C-cycloalkoxy represents, for example, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and cycloheptyloxy, and preferably cyclopropyloxy, cyclobutyloxy and cyclopentyloxy.

3-7C-cycloalkylmethoxy represents, for example, cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy, cyclopentylmethoxy, cyclohexylmethoxy and cycloheptylmethoxy, and preferably cyclopropylmethoxy, cyclobutylmethoxy and cyclopentylmethoxy.

1-4C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine is, for example, the 1,2,2-trifluoroethoxy, the 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy, the perfluoroethoxy, the 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, the trifluoromethoxy and in particular the 2,2,2-trifluoroethoxy and preferably the difluoromethoxy radical.

1-4C-alkyl represents a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, propyl, isopropyl and preferably the ethyl and methyl radical.

1-2C-alkylenedioxy represents, for example, the methylenedioxy ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$) and the ethylenedioxy radical ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$).

If R3 and R31 together have the meaning 1-4C-alkylene, positions 1 and 4 in compounds of the formula I are linked with each other by a 1-4C-alkylene bridge, and 1-4C-alkylene represents straight-chain or branched alkylene radicals having 1 to 4 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the radicals methylene ($-\text{CH}_2-$), ethylene ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), trimethylene ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,2-dimethylethylene [$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$] and isopropylidene [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$].

If R5 and R51 together denote an additional bond, the carbon atoms in positions 2 and 3 of the compounds of the formula I are linked with one another via a double bond.

1-7C-alkyl represents straight-chain or branched alkyl radicals having 1 to 7 carbon atoms. Examples which may be mentioned are the heptyl, isoheptyl (2-methylhexyl), hexyl, isohexyl (2-methylpentyl),

neohexyl (2,2-dimethylbutyl), pentyl, isopentyl (3-methylbutyl), neopentyl (2,2-dimethylpropyl), butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, propyl, isopropyl, ethyl and the methyl radical.

3-7C-cycloalkyl represents the cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl radical. Preference is given to the 3-5C-cycloalkyl radicals, cyclopropyl, cyclobutyl and cyclopentyl.

3-7C-cycloalkylmethyl represents a methyl radical which is substituted by one of the abovementioned 3-7C-cycloalkyl radicals. Preference is given to the 3-5C-cycloalkylmethyl radicals, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl and cyclopentylmethyl.

The substituent R7 may be attached to any suitable position on the phenyl ring. Particular preference is given to the substituent R7 attached in position 4 of the phenyl ring.

Examples of R7-substituted phenyl radicals which may be mentioned are 4-carboxyphenyl, 3-carboxyphenyl, 4-methoxycarbonylphenyl, 3-methoxycarbonylphenyl, 2-methoxycarbonylphenyl, 4-ethoxycarbonylphenyl, 3-ethoxycarbonylphenyl, 2-ethoxycarbonylphenyl, 4-(N-methylaminocarbonyl)phenyl, 3-(N-methylaminocarbonyl)phenyl, 4-(N,N-dimethylaminocarbonyl)phenyl, 4-carbamoylphenyl and 3-carbamoylphenyl.

Compounds of the formula I to be emphasized are those in which

R1 is 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 3-7C-cycloalkylmethoxy or 1-2C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R2 is 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 3-7C-cycloalkylmethoxy or 1-2C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R3 is hydrogen,

R31 is hydrogen,

or in which

R3 and R31 together are a 1-2C-alkylene group,

R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R5 is hydrogen,

R51 is hydrogen,

or in which

R5 and R51 together are an additional bond,

R6 is a phenyl radical which is substituted by R7, where

R7 is COOR71 or CON(R72)R73 and

R71 is hydrogen, 1-7C-alkyl or 3-7C-cycloalkylmethyl and

R72 and R73 independently of one another are each hydrogen or 1-7C-alkyl,

and the salts of these compounds.

Compounds of the formula I which are particularly to be emphasized are those in which

R1 is 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 1-2C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R2 is 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 1-2C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R3 is hydrogen,

R31 is hydrogen,

or in which

R3 and R31 together are a 1-2C-alkylene group,

R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R5 is hydrogen,

R51 is hydrogen,

or in which

R5 and R51 together are an additional bond,

R6 is a phenyl radical which is substituted by R7, where

R7 is COOR71 or CON(R72)R73 and

R71 is hydrogen, 1-7C-alkyl or 3-7C-cycloalkylmethyl and

R72 and R73 independently of one another are each hydrogen or 1-4C-alkyl,

and the salts of these compounds.

Preferred compounds of the formula I are those in which

R1 is methoxy, ethoxy or difluoromethoxy,

R2 is methoxy, ethoxy or difluoromethoxy,

R3 and R31 are each hydrogen,

R4 is hydrogen,

R5 and R51 are each hydrogen,

R6 is a phenyl radical which is substituted by R7, where

R7 is COOR71 or CON(R72)R73 and

R71 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R72 is hydrogen and

R73 is 1-4C-alkyl,

and the salts of these compounds.

An embodiment of the preferred compounds of the formula I are those in which

R1 is methoxy or ethoxy,

R2 is methoxy, ethoxy or difluoromethoxy,

R3 and R31 are each hydrogen,

R4 is hydrogen,

R5 and R51 are each hydrogen,

R6 is a phenyl radical which is substituted by R7, where

R7 is COOR71 and

R71 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

and the salts of these compounds.

Suitable salts of compounds of the formula I - depending on substitution - are all acid addition salts or all salts with bases. The pharmacologically tolerable salts of the inorganic and organic acids and bases customarily used in pharmacy may be mentioned particularly. Those suitable are on the one hand water-soluble and water-insoluble acid addition salts with acids such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, nitric acid, sulfuric acid, acetic acid, citric acid, D-gluconic acid, benzoic acid, 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoic acid, butyric acid, sulfosalicylic acid, maleic acid, lauric acid, malic acid, fumaric acid, succinic acid, oxalic acid, tartaric acid, embonic acid, stearic acid, toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid or 3-hydroxy-2-naphthoic acid, the acids being employed in the salt preparation - depending on whether it is a mono- or polybasic acid and depending on which salt is desired - in an equimolar quantitative ratio or one differing therefrom.

On the other hand, salts with bases are also suitable. Examples of salts with bases which may be mentioned are alkali metal (lithium, sodium, potassium) or calcium, aluminum, magnesium, titanium, ammonium, meglumine or guanidinium salts, here also in the salt preparation the bases being employed in an equimolar quantitative ratio or one differing therefrom.

Pharmacologically intolerable salts which can be initially obtained, for example, as process products in the preparation of the compounds according to the invention on an industrial scale, are converted into pharmacologically tolerable salts by processes known to the person skilled in the art.

The compounds of the formula I are chiral compounds having chiral centers in positions 4a and 10b and, depending on the meaning of the substituents R3, R31, R4, R5 and R51, further chiral centers in positions 1, 2, 3 and 4. The invention therefore embraces all feasible pure diastereomers and pure enantiomers and also mixtures thereof in any mixing ratio, including the racemates. Preference is given to the compounds of the formula I in which the hydrogen atoms in positions 4a and 10b are cis to each other. Particular preference is given here to the pure cis diastereomers and the pure cis enantiomers and also mixtures thereof in any mixing ratio, including the racemates. Preference is given here to the (-)-cis enantiomers.

The enantiomers can be separated in a known manner (for example by preparation and separation of appropriate diastereoisomeric compounds). A separation of enantiomers is preferably carried out at the stage of the starting materials of the formula III (see attached formula sheet). Alternatively, enantiomerically pure starting materials of the formula III can also be prepared by asymmetric syntheses.

The invention furthermore provides a process for preparing the compounds of the formula I in which R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 and R6 are each as defined above, and the salts thereof. The process comprises cyclocondensing compounds of the formula II (see attached formula sheet) in which R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 and R6 are each as defined above and, if desired, then converting compounds of the formula I obtained into their salts or, if desired, then converting salts of the compounds of the formula I obtained into the free compounds.

If desired, compounds of the formula I obtained can be converted into further compounds of the formula I by derivatization. For example, the corresponding acids can be obtained from compounds of the formula I in which R7 is an ester group by acidic or alkaline hydrolysis, or the corresponding amides can be prepared by reaction with amines of the formula $\text{HN}(\text{R}72)\text{R}73$, or else corresponding esters can be prepared by transesterification of esters of the formula I or by esterification of acids of the formula I. The reactions are advantageously carried out analogously to methods known to the person skilled in the art, for example as described in the examples below.

The cyclocondensation is carried out in a manner known per se to the person skilled in the art according to Bischler-Napieralski (e.g. as described in J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282) in the presence of a suitable condensing agent, such as, for example, polyphosphoric acid, phosphorus pentachloride, phosphorus pentoxide or preferably phosphorus oxytrichloride, in a suitable inert solvent, for example in a chlorinated hydrocarbon such as chloroform, or in a cyclic hydrocarbon such as toluene or xylene, or another inert solvent such as acetonitrile, or without a further solvent using an excess of condensing agent, preferably at elevated temperature, in particular at the boiling point of the solvent or condensing agent used.

The substances according to the invention are isolated and purified in a manner known per se, for example by distilling off the solvent under reduced pressure and recrystallizing the residue obtained from a suitable solvent or subjecting it to one of the customary purification methods, such as, for example, column chromatography on a suitable support material.

Salts are obtained by dissolving the free compound in a suitable solvent, for example in a chlorinated hydrocarbon, such as methylene chloride or chloroform, or a low molecular weight aliphatic alcohol (methanol, ethanol, isopropanol) which contains the desired acid or base, or to which the desired acid or base is subsequently added. The salts are obtained by filtering, reprecipitating, precipitating with a nonsolvent for the addition salt or by evaporating the solvent. Salts obtained can be converted into the free compounds, which in turn can be converted into salts, by alkalization or by acidification. In this manner, pharmacologically intolerable salts can be converted into pharmacologically tolerable salts.

Compounds of the formula II (see attached formula sheet) in which R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 and R6 are each as defined above can be obtained from the corresponding compounds of the formula III (see attached formula sheet) in which R1, R2, R3, R31, R4, R5 and R51 are each as defined above by reaction with compounds of the formula R6-CO-X in which R6 is as defined above and X is a suitable leaving group, preferably a chlorine atom. The benzoylation, for example, is carried out as described in the examples below or in J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808.

Compounds of the formula R6-CO-X and compounds of the formula III are either known or can be prepared in a manner known per se.

The compounds of the formula III can be prepared, for example, from compounds of the formula IV (see attached formula sheet) in which R1, R2, R3, R31, R4, R5 and R51 are each as defined above by reduction of the nitro group.

The reduction is carried out in a manner known to the person skilled in the art, for example as described in J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 or in the examples below. The reduction is preferably carried out by catalytic hydrogenation, for example in the presence of Raney nickel, in a lower alcohol such as methanol or ethanol at room temperature and under atmospheric or elevated pressure. If desired, a catalytic amount of an acid, such as, for example, hydrochloric acid, can be added to the solvent.

Enantiomerically pure compounds of the formula III are obtained in a manner known to the person skilled in the art, for example via salt formation of the racemic compounds of the formula III with optically active carboxylic acids.

Alternatively, enantiomerically pure compounds of the formula III can also be obtained by asymmetric synthesis starting from compounds of the formula IVa (see attached formula sheet) by imine formation with optically active amines (for example R-(+)-1-phenethylamine and S-(-)-1-phenethylamine, followed by hydrogenation and subsequent reductive cleavage of the secondary amine obtained (as described, for example, in Arch. Pharm. 1989, 322, 187 or in the examples below).

Compounds of the formula IVa can be obtained, for example, starting from compounds of the formula IV in a manner known to the person skilled in the art (for example as described in Tetrahedron 1968, 24, 6583 or in the examples).

The compounds of the formula IV (see attached formula sheet) in which R1, R2, R3, R31 and R4 are each as defined above and R5 and R51 are hydrogen are either known, or they can be prepared from corresponding compounds of the formula IV in which R5 and R51 together denote a further bond. The reaction can be carried out in a manner known to the person skilled in the art, preferably by

hydrogenation in the presence of a catalyst, such as, for example, palladium on activated carbon, as described, for example, in J. Chem. Soc.(C), 1971, 1805-1808 or in the examples below.

The compounds of the formula IV in which R5 and R51 together denote a further bond are either known or they can be obtained by reaction of compounds of the formula V (see attached formula sheet) in which R1 and R2 are as defined above with compounds of the formula VI (see attached formula sheet) in which R3, R31 and R4 are each as defined above.

The cycloaddition is carried out in a manner known to the person skilled in the art in accordance with Diels-Alder, as described, for example, in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 or in J. Org. Chem. 1952, 17, 581, or in the examples below.

Compounds of the formula IV obtained in the cycloaddition having the phenyl ring and the nitro group trans to one another can be converted into the corresponding cis compounds in a manner known to the person skilled in the art, as described, for example, in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 or in the examples below.

The compounds of the formulae VI and V are either known or can be prepared in a known manner. The compounds of the formula V, for example, can be prepared from corresponding compounds of the formula VII in a manner known to the person skilled in the art, as described, for example, in J. Chem. Soc. 1951, 2524 or in J. Org. Chem. 1944, 9, 170, or in the examples below.

The compounds of the formula VII (see attached formula sheet) in which R1 and R2 are each as defined above are either known, or they can be prepared in a manner known to the person skilled in the art, as described, for example, in Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203 or in the examples below.

The following examples serve to illustrate the invention in greater detail without restricting it. Further compounds of the formula I, whose preparation is not explicitly described, can also be prepared in a similar manner or in a manner familiar per se to the person skilled in the art using customary process techniques.

In the examples, m.p. stands for melting point, of Th. for of theory, b.p. for boiling point, h for hour(s), RT for room temperature, EF for empirical formula, MW for molecular weight, calc. for calculated. The compounds mentioned in the examples and their salts are the preferred subject of the invention.

Examples

Final products

1. (+/-)-cis-8,9-dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

1.8 g of (+/-)-cis-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide are dissolved in 50 ml of acetonitrile and 1.0 ml of phosphorus oxychloride and stirred at 50°C for 8 h. The reaction mixture is poured into 100 ml of saturated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with sodium bicarbonate solution and water, dried with sodium sulfate and concentrated. The residue is recrystallized from ethyl acetate/petroleum ether. This gives 660 mg (38.6% of Th.) of the title compound of m.p.: 121.5-122.5°C.

EF: C₂₃H₂₅NO₄; MW: 379.46

Elemental analysis: **Calc.:** C 72.80 H 6.64 N 3.69

Found: C 72.70 H 6.61 N 3.58

Starting from the corresponding starting materials described below, the following compounds are obtained analogously by using the procedure of Example 1:

2. (+/-)-cis-8,9-diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

m.p.: 136-137°C, Yield 59.8% of Th.

EF: $C_{25}H_{29}NO_4$; MW: 407.51

Elemental analysis: **Calc.:** C 73.69 H 7.18 N 3.44

Found: C 73.83 H 7.27 N 3.59

3. (+/-)-cis-9-difluoromethoxy-8-methoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

m.p.: 126-127°C, Yield 34.5% of Th.

EF: C₂₃H₂₃F₂NO₄; MW: 415.44

Elemental analysis: **Calc.:** C 66.50 H 5.58 N 3.37 F 9.15

Found: C 66.59 H 5.55 N 3.36 F 9.21

4. (+/-)-cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

m.p.: 143.5-144.5°C; Yield: 88.6% of Th.

EF: C₂₄H₂₇NO₄; MW: 393.48

Elemental analysis: Calc.: C 73.26 H 6.92 N 3.56

Found: C 73.24 H 6.92 N 3.70

5. (+/-)-cis-8-ethoxy-9-methoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

m.p.: 123-124.5°C; Yield: 81.9% of Th.

EF: C₂₄H₂₇NO₄; MW: 393.48

Elemental analysis: Calc.: C 73.26 H 6.92 N 3.56

Found: C 73.37 H 6.97 N 3.56

6. (+/-)-cis-8,9-diethoxy-6-[3-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

Oil; Yield: 40.4% of Th.

EF: C₂₅H₂₉NO₄; MW: 407.51

Elemental analysis: Calc.: C 73.69 H 7.17 N 3.44

Found: C 73.10 H 7.10 N 3.33

7. (+/-)-cis-8,9-diethoxy-6-[2-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

Oil; Yield: 19.2% of Th.

EF: C₂₅H₂₉NO₄; MW: 407.51

Elemental analysis x 0.5 H₂O: Calc.: C 72.79 H 7.26 N 3.36

Found: C 71.90 H 7.26 N 3.20

8. (+/-)-trans-8,9-dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

m.p.: 212-214°C; Yield: 52.7% of Th.

EF: C₂₃H₂₅NO₄; MW: 379.46

Elemental analysis: Calc.: C 72.80 H 6.64 N 3.69

Found: C 72.69 H 6.68 N 3.67

9. (-)-cis-8,9-diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

m.p.: 92-95°C; Yield: 46.6% of Th.

EF: C₂₅H₂₈NO₄; MW: 407.51

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20}$ -61.26° (c = 0.475, ethanol)

Elemental analysis: Calc.: C 73.69 H 7.17 N 3.44

Found: C 73.55 H 7.25 N 3.35

10. (+)-cis-8,9-diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

m.p.: 92-125°C; Yield: 48.2% of Th.

EF: C₂₅H₂₈NO₄; MW: 407.51

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20}$ +60.08° (c = 0.23, ethanol)

Elemental analysis: Calc.: C 73.69 H 7.17 N 3.44

Found: C 73.66 H 7.20 N 3.60

11. (-)-cis-8,9-dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

Oil which solidifies; Yield: 58.1% of Th.

EF: C₂₃H₂₅NO₄; MW: 379.46

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20}$ -90.0° (c = 0.2, ethanol)

Elemental analysis: Calc.: C 72.80 H 6.64 N 3.69

Found: C 72.80 H 6.90 N 3.54

12. (+)-cis-8,9-dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

Oil which solidifies; Yield: 86.9% of Th.

EF: C₂₃H₂₅NO₄; MW: 379.46

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20}$ +83.9° (c = 0.2, ethanol)

Elemental analysis: Calc.: C 72.80 H 6.64 N 3.69

Found: C 72.99 H 6.73 N 3.66

13. (+/-)-cis-8,9-dimethoxy-6-[4-(cyclopropylmethoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

2.0 g of (+/-)-cis-8,9-dimethoxy-6-(4-carboxyphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine are suspended in 12.0 ml of cyclopropylmethanol, admixed with 1.0 ml of thionyl chloride and stirred at 50°C for 4 days. The solution is concentrated under reduced pressure and the residue is partitioned

between ethyl acetate and dilute sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried with sodium sulfate and concentrated. The residue is recrystallized from ethyl acetate. This gives 1.33 g (63.7% of Th.) of the title compound of m.p.: 147-148°C.

EF: $C_{26}H_{29}NO_4$; MW: 419.53

Elemental analysis: Calc.: C 74.44 H 6.97 N 3.34

Found: C 74.13 H 6.84 N 3.48

14. (+/-)-cis-6-(4-carboxyphenyl)-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine hydrochloride

220 mg of (+/-)-cis-8,9-diethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine are dissolved in 3.0 ml of conc. hydrochloric acid and 5.0 ml of water and stirred at 80°C for 4 h. The precipitate which is formed on cooling is filtered off with suction and dried. This gives 135 mg (58.1% of Th.) of the title compound of m.p.: 269°C.

EF: $C_{24}H_{27}NO_4 \times HCl$; MW: 429.95

Elemental analysis: Calc.: C 67.05 H 6.56 Cl 8.25 N 3.26

Found: C 66.90 H 6.51 Cl 8.22 N 3.11

Starting from the corresponding starting materials described above, the following compounds are obtained analogously by using the procedure of Example 14:

15. (+/-)-cis-6-(4-carboxyphenyl)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine hydrochloride

m.p.: 220°C (decomp.); Yield: 65% of Th.

EF: $C_{22}H_{23}NO_4 \times HCl$; MW: 401.89

Elemental analysis: Calc.: C 65.75 H 6.02 Cl 8.82 N 3.48

Found: C 65.63 H 6.06 Cl 8.58 N 3.60

16. (+/-)-cis-6-(4-carboxyphenyl)-9-ethoxy-8-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine hydrochloride

m.p.: 180°C (decomp.); Yield: 53.4% of Th.

EF: $C_{23}H_{25}NO_4 \times HCl$; MW: 415.92

Elemental analysis $\times 2.5 H_2O$: Calc.: C 59.93 H 6.78 N 3.03 Cl 7.68

Found: C 59.70 H 6.57 N 3.18 Cl 7.71

17. (+/-)-cis-6-(4-carboxyphenyl)-8-ethoxy-9-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine hydrochloride

m.p.: >250°C, Yield: 32.4% of Th.

EF: C₂₃H₂₅NO₄ x HCl; MW: 415.92

Elemental analysis: Calc.: C 66.42 H 6.30 N 3.37 Cl 8.52

Found: C 66.37 H 6.31 N 3.24 Cl 8.79

18. (+/-)-cis-6-(3-carboxyphenyl)-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine hydrochloride

m.p.: 259-260°C, Yield: 32.6% of Th.

EF: C₂₄H₂₇NO₄ x HCl; MW: 429.95

Elemental analysis: Calc.: C 67.05 H 6.56 N 3.26 Cl 8.25

Found: C 67.05 H 6.67 N 3.19 Cl 8.22

19. (+/-)-cis-6-(4-carboxyphenyl)-9-difluoromethoxy-8-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine hydrochloride

m.p.: 170°C (decomp.), Yield: 69.8% of Th.

EF: C₂₂H₂₁F₂NO₄ x HCl; MW: 437.88

Elemental analysis x C₂H₅OH: Calc.: C 59.57 H 5.83 N 2.89 F 7.85 Cl 7.33

Found: C 59.39 H 5.76 N 2.65 F 8.00 Cl 7.10

20. (+/-)-cis-6-[4-(N-methylaminocarbonyl)phenyl]-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine

680 mg of (+/-)-cis-8,9-dimethoxy-6-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridine with 25 mg of sodium cyanide in 13 ml of 9 molar methylamine solution in ethanol are heated to 90°C in an autoclave for 10 h. The solution is concentrated under reduced pressure and the residue is taken up in methylene chloride and extracted with water. The organic phase is dried with sodium sulfate, the solvent is removed under reduced pressure and the residue is treated with diethyl ether, filtered off with suction and dried. This gives 380 mg (56.1% of Th.) of the title compound of m.p. 209-211°C.

EF: C₂₃H₂₆N₂O₃; MW: 378.48

Elemental analysis:

Calc.: C 72.99 H 6.92 N 7.40

Found: C 72.64 H 6.99 N 7.44

Starting materials**A1. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide**

2.6 g of (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene are dissolved in 20 ml of methylene chloride and 1 ml of triethylamine. At RT, a solution of 2.4 g of 4-methoxycarbonylbenzoyl chloride in 30 ml of methylene chloride is added dropwise over a period of 3 h, and the mixture is stirred for 1 h and then extracted with 50 ml each of water, 2 N hydrochloric acid, sat. sodium bicarbonate solution and once more with water. The organic phase is dried with sodium sulfate, concentrated and crystallized from ethyl acetate. This gives 2.0 g (45.5% of Th.) of the title compound of m.p. 139-143°C.

Starting from the corresponding starting materials described below, the following compounds are obtained analogously by using the procedure of Example A1:

A2. (+/-)-cis-N-[2-(3-difluoromethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide

Oil; Yield 96.5% of Th.

A3. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide

Oil; Yield 58.7% of Th.

A4. (+/-)-cis-N-[2-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide

m.p.: 151.5-152.5°C; Yield: 78.9% of Th.

A5. (+/-)-cis-N-[2-(2-ethoxy-3-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide

m.p.: 126.5-127.5°C; Yield: 58.7% of Th.

A6. (+/-)-cis-N-[2-(2,3-diethoxyphenyl)cyclohexyl]-3-methoxycarbonylbenzamide

Oil; Yield: 96.27% of Th.

A7. (+/-)-cis-N-[2-(2,3-diethoxyphenyl)cyclohexyl]-2-methoxycarbonylbenzamide

m.p.: 144-144.5°C; Yield: 59.6% of Th.

A8. (+/-)-trans-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide

m.p.: 189-193°C; Yield: 48.0% of Th.

A9. (-)-cis-N-[2-(3,4-diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide

m.p.: 122-124°C; Yield: 80.15% of Th.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} -137.3^\circ$ (c = 0.11, ethanol)

A10. (+)-cis-N-[2-(3,4-diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide

m.p.: 123-125°C; Yield: 86.75% of Th.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} +134.8^\circ$ (c = 0.135, ethanol)

A11. (-)-cis-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide

m.p.: 154.5-156°C; Yield: 85.2% of Th.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} -167.7^\circ$ (c = 0.2, ethanol)

A12. (+)-cis-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methoxycarbonylbenzamide

m.p.: 153.5-154.5°C; Yield: 85.1% of Th.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} +165^\circ$ (c = 0.2, ethanol)

B1. (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene

8.5 g of (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzene are dissolved in 400 ml of methanol and, at RT, admixed in portions with 7 ml of hydrazine hydrate and 2.5 g of Raney nickel over a period of 8 h. The reaction mixture is stirred at RT overnight and then filtered, the filtrate is concentrated and the residue is chromatographed over silica gel using a mixture of toluene/ethyl acetate/triethylamine = 4/2/0.5.

Oil; Yield 74.4% of Th.

Starting from the starting materials described below, the following compounds are obtained by using the procedure of Example B1:

B2. (+/-)-trans-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene

Oil; Yield: 65.9% of Th.

B3. (+/-)-cis-1,2-diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene

Oil; Yield: 42.8% of Th.

B4. (+/-)-cis-2-difluoromethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene

14.6 g of (+/-)-cis-2-difluoromethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene are dissolved in 170 ml of ethanol, admixed with 3.0 g of Raney nickel and hydrogenated in an autoclave at a hydrogen pressure of 50 bar for 9 days. The suspension is filtered, the solvent is removed under reduced pressure and the residue is chromatographed over silica gel using a mixture of toluene/dioxane/triethylamine 3/1/0.5. Concentration of the appropriate fractions gives 3.4 g (25.7% of Th.) of the title compound as an oil.

Starting from the appropriate starting materials described below, the following compounds are obtained analogously by using the procedure of Example B4:

B5. (+/-)-cis-2-ethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene

Oil; Yield quantitative

B6. (+/-)-cis-1-ethoxy-2-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene

Oil; Yield quantitative

B7. (-)-cis-1,2-diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene hydrochloride

2.2 g of (-)-cis-1,2-diethoxy-4-[2-(1-phenylethyl)aminocyclohexyl]benzene are suspended in 50 ml of ethanol, admixed with 270 mg of 10% palladium on carbon and hydrogenated at 50°C and a hydrogen pressure of 50 bar for 6 days. The catalyst is filtered off, the solution is concentrated under reduced pressure and the product that crystallizes is filtered off with suction and dried.

m.p.: 145-147°C; Yield: 59.0% of Th.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20}$ -60° (c = 0.12, ethanol)

Starting from the appropriate starting materials described below, the following compounds are obtained analogously by using the procedure of Example B7:

B8. (+)-cis-1,2-diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene hydrochloride

m.p.: 149-151°C; Yield: 52.9% of Th.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} +70^\circ$ (c = 0.21, ethanol)

B9. (-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene

12.0 g of (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene and 6.2 g of (-)mandelic acid are dissolved in 420 ml of dioxane and 60 ml of tetrahydrofuran and stirred at RT overnight. The solid is filtered off with suction, dried, admixed with 100 ml of saturated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried with sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. This gives 4.8 g (40.0% of Th.) of the title compound of m.p.: 80-81.5°C.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} -58.5^\circ$ (c = 1, ethanol)

Starting from the appropriate starting materials described below, the following compounds are obtained analogously using the procedure of Example B9:

B10. (+)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzene

m.p.: 68-69°C; Yield: 37.2% of Th.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} +59.2^\circ$ (c = 1, ethanol)

C1. (-)-cis-1,2-diethoxy-4-[2-(1-phenylethyl)aminocyclohexyl]benzene

4.0 g of 2-(3,4-diethoxyphenyl)cyclohexanone, 2.0 ml of R-(+)-1-phenethylamine and 20 mg of toluenesulfonic acid are dissolved in 150 ml of toluene and heated under reflux using a water separator for 18 h. The solution is concentrated under reduced pressure and the residue is taken up in 200 ml of ethanol, admixed with 5 g of Raney nickel (moistened with ethanol) and hydrogenated at RT and 30-60 bar of hydrogen pressure for 10 days. The catalyst is filtered off with suction, the solution is concentrated under reduced pressure and the residue is chromatographed over silica gel using a mixture of toluene/dioxane/triethylamine at a ratio of 20/2/1. Concentration of the appropriate eluate fractions gives 2.15 g (38.4% of Th.) of the title compound as an oil.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} -3.7^\circ$ (c = 0.27, ethanol)

Starting from the appropriate starting materials described below, the following compounds are obtained analogously by using the procedure of Example C1:

C2. (+)-cis-1,2-diethoxy-4-[2-(1-phenylethyl)aminocyclohexyl]benzene

Starting from 2-(3,4-diethoxyphenyl)cyclohexanone and S-(-)-1-phenethylamine, the title compound is obtained as an oil.

Yield: 64.6% of Th.

Optical rotation: $[\alpha]_D^{20} +7.1^\circ$ (c = 0.56, ethanol)

D1. 2-(3,4-diethoxyphenyl)cyclohexanone

10.2 g of 2-(3,4-diethoxyphenyl)cyclohex-4-enone in 600 ml of tetrahydrofuran are admixed with 1.5 ml of conc. hydrochloric acid and 400 mg of 10% palladium on carbon and hydrogenated. The catalyst is filtered off, the solution is concentrated under reduced pressure and the residue is chromatographed over silica gel using a mixture of petroleum ether/ethyl acetate in a ratio of 2/1. Concentration of the appropriate eluate fractions gives 8.25 g (80.9% of Th.) of the title compound as an oil which solidifies.

E1. 2-(3,4-diethoxyphenyl)cyclohex-4-enone

15.0 g of (+/-)-trans-1,2-diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene are dissolved in 375 ml of ethanol and added dropwise to 42 ml of 20% strength sodium ethoxide solution. The mixture is stirred at RT for 20 min. and then added dropwise to an ice-cooled solution of 67.5 ml of conc. hydrochloric acid and 1.35 g of urea in 225 ml of water and 170 ml of ethanol. The solution is extracted with water/dichloromethane and the organic phase is dried with sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is chromatographed over silica gel using petroleum ether/ethyl acetate in a ratio of 2/1. Concentration of the appropriate eluate fractions gives 10.33 g (77.1% of Th.) of the title compound as an oil.

F1. (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzene

8.4 g of (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene are dissolved in 450 ml of methanol, admixed with 2 ml of conc. hydrochloric acid and hydrogenated after the addition of 500 mg of Pd/C 10%. The reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated. M.p.: 84-86.5°C; Yield quantitative.

Starting from the appropriate starting materials described below, the following compounds are obtained analogously by using the procedure of Example F1:

F2. (+/-)-cis-1,2-diethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzene

Oil; Yield: 96.5% of Th.

F3. (+/-)-trans-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzene

Oil; Yield: 47.0% of Th.

G1. (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene

10.0 g of (+/-)-trans-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene and 20.0 g of potassium hydroxide are dissolved in 150 ml of ethanol and 35 ml of dimethylformamide. A solution of 17.5 ml of conc. sulfuric acid in 60 ml of ethanol is subsequently added dropwise in such a way that the internal temperature does not exceed 4°C. The mixture is stirred for 1 h and then poured onto 1 l of ice-water, the precipitate is filtered off with suction, washed with water and dried and the crude product is recrystallized from ethanol. m.p.: 82.5-84°C; Yield 86% of Th.

Starting from the appropriate starting materials described below, the following compounds are obtained analogously by using the procedure of Example G1:

G2. (+/-)-cis-2-difluoromethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene

Oil; Yield quantitative

G3. (+/-)-cis-1,2-diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene

Oil; Yield 96.5% of Th.

G4. (+/-)-cis-2-ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene

m.p.: 66-67°C; Yield: 97.2% of Th.

G5. (+/-)-cis-1-ethoxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene

m.p.: 96-97°C; Yield 95.8% of Th.

H1. (+/-)-trans-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene

50.0 g of 3,4-dimethoxy- ω -nitrostyrene and 1.0 g (9.1 mmol) of hydroquinone are suspended in 200 ml of abs. toluene and, at -70°C, admixed with 55.0 g (1.02 mol) of liquid 1,3-butadiene. The mixture is stirred in an autoclave at 160°C for 6 days and then cooled. Some of the solvent is removed using a rotary evaporator, and the resulting precipitate is filtered off with suction and recrystallized from ethanol. M.p.: 113.5-115.5°C; Yield 76.3% of Th.

Starting from the appropriate starting materials described below, the following compounds are obtained analogously by using the procedure of Example H1:

H2. (+/-)-trans-2-difluoromethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene

m.p.: 100-102°C; Yield 62.3% of Th.

H3. (+/-)-trans-1,2-diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene

m.p.: 80-81.5°C; Yield 59.8 % of Th.

H4. (+/-)-trans-2-ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene

m.p.: 129-130°C; Yield: 75.7% of Th.

H5. (+/-)-trans-1-ethoxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzene

m.p.: 70.5-72°C; Yield: 66.8% of Th.

I1. 3,4-dimethoxy- ω -nitrostyrene

207.0 g of 3,4-dimethoxybenzaldehyde, 100.0 g of ammonium acetate and 125 ml of nitromethane are heated to the boil in 1.0 l of glacial acetic acid for 3-4 h. The mixture is cooled in an ice bath and the precipitate is filtered off with suction, rinsed with glacial acetic acid and petroleum ether and dried. M.p.: 140-141°C. Yield: 179.0 g (68.5% of Th.)

Starting from the starting materials described below or known from the literature, the following compounds are obtained analogously by using the procedure of Example I1:

12. 3-difluoromethoxy-4-methoxy-o-nitrostyrene

m.p.: 120-123°C; Yield 24.8% of Th.

13. 3,4-diethoxy-o-nitrostyrene

m.p.: 136-136.5°C; Yield: 76.2% of Th.

14. 3-ethoxy-4-methoxy-o-nitrostyrene

m.p.: 132-133°C; Yield: 70.3% of Th.

15. 4-ethoxy-3-methoxy-o-nitrostyrene

m.p.: 147-148.5°C; Yield: 68.6% of Th.

J. 3-difluoromethoxy-4-methoxybenzaldehyde

With vigorous stirring, chlorodifluoromethane is introduced into a mixture of 200 g of isovanillin, 6.7 g of benzyltrimethylammonium chloride, 314 g of 50% strength aqueous sodium hydroxide solution and 2 l of dioxane for approximately 2 h. The mixture is subsequently partitioned between ice-water and ethyl acetate, the organic phase is separated off, the aqueous phase is extracted twice with ethyl acetate and the combined organic phases are dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. To remove unreacted isovanillin, the oil is chromatographed over neutral silica gel using toluene. Evaporation of the eluate gives 249 g of 3-difluoromethoxy-4-methoxybenzaldehyde as an oil.

Commercial Utility

The compounds according to the invention have valuable pharmacological properties which make them commercially utilizable. As selective cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) inhibitors (namely of type IV), they are suitable on the one hand as bronchial therapeutics (for the treatment of airway obstructions on account of their dilating action but also on account of their respiratory rate- or respiratory drive-increasing action) and for the elimination of erectile dysfunction on account of the vasodilating action, but on the other hand especially for the treatment of disorders, in particular of an inflammatory nature, e.g. of the airways (asthma prophylaxis), of the skin, of the intestine, of the eyes, of the central nervous system and of the joints which are mediated by mediators such as histamine, PAF (platelet-activating factor), arachidonic acid derivatives such as leukotrienes and prostaglandins, cytokines, interleukins, chemokines, alpha-, beta- and gamma-interferon, tumor necrosis factor (TNF) or oxygen free radicals and proteases. The compounds according to the invention here are distinguished by low toxicity, good enteral absorption (high bioavailability), great therapeutic breadth and the absence of significant side effects.

On account of their PDE-inhibiting properties, the compounds according to the invention can be employed as therapeutics in human and veterinary medicine, where they can be used, for example, for the treatment and prophylaxis of the following illnesses: acute and chronic (in particular inflammatory and allergen-induced) respiratory diseases of various origins (bronchitis, allergic bronchitis, bronchial asthma); dermatoses (especially of proliferative, inflammatory and allergic nature) such as, for example, psoriasis (vulgaris), toxic and allergic contact eczema, atopic eczema, seborrheic eczema, lichen simplex, sunburn, pruritus in the anogenital area, alopecia areata, hypertrophic scars, discoid lupus erythematosus, follicular and widespread pyodermias, endogenous and exogenous acne, acne rosacea and other proliferative, inflammatory and allergic skin disorders; disorders which are based on an excessive release of TNF and leukotrienes, i.e., for example, disorders of the arthritic type (rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis and other arthritic conditions), disorders of the immune system (AIDS, multiple sclerosis), types of shock [septic shock, endotoxin shock, Gram-negative sepsis, toxic shock syndrome and ARDS (adult respiratory distress syndrome)] and also generalized inflammations in the gastrointestinal region (Crohn's disease and ulcerative colitis); disorders which are based on allergic and/or chronic, faulty immunological reactions in the region of the upper airways (pharynx, nose) and the adjacent regions (paranasal sinuses, eyes), such as, for example, allergic rhinitis/sinusitis, chronic rhinitis/sinusitis, allergic conjunctivitis and also nasal polyps; but also diseases of the heart which can be treated by PDE inhibitors, such as, for example, cardiac insufficiency, or disorders which can be treated on account of the tissue-relaxant action of the PDE inhibitors, such as, for example, erectile dysfunction or colics of the kidneys and the ureters in connection with kidney stones.

The invention further relates to a method for the treatment of mammals, including humans, who are suffering from one of the abovementioned illnesses. The process comprises administering to the sick mammal a therapeutically efficacious and pharmacologically tolerable amount of one or more of the compounds according to the invention.

The invention furthermore relates to the compounds according to the invention for use in the treatment and/or prophylaxis of the illnesses mentioned.

The invention likewise relates to the use of the compounds according to the invention for the production of medicaments which are employed for the treatment and/or prophylaxis of the illnesses mentioned.

Furthermore, the invention relates to medicaments which contain one or more of the compounds according to the invention for the treatment and/or prophylaxis of the illnesses mentioned.

The medicaments are prepared by methods known per se which are familiar to the person skilled in the art. As medicaments, the compounds according to the invention (= active compounds) are either employed as such, or preferably in combination with suitable pharmaceutical auxiliaries, e.g. in the form of tablets, coated tablets, capsules, suppositories, patches, emulsions, suspensions, gels or solutions, the active compound content advantageously being between 0.1 and 95%.

The person skilled in the art is familiar on the basis of his expert knowledge with the auxiliaries which are suitable for the desired pharmaceutical formulations. Beside solvents, gel-forming agents, ointment bases and other active compound carriers, it is possible to use, for example, antioxidants, dispersants, emulsifiers, preservatives, solubilizers or permeation promoters.

For the treatment of disorders of the respiratory tract, the compounds according to the invention are preferably also administered by inhalation. For this purpose, these are either administered directly as a powder (preferably in micronized form) or by atomizing solutions or suspensions which contain them. With respect to the preparations and administration forms, reference is made, for example, to the details in European Patent 163 965.

For the treatment of dermatoses, the compounds according to the invention are applied, in particular, in the form of those medicaments which are suitable for topical application. For the production of the medicaments, the compounds according to the invention (= active compounds) are preferably mixed with suitable pharmaceutical auxiliaries and additionally processed to give suitable pharmaceutical formulations. Suitable pharmaceutical formulations which may be mentioned are, for example, powders, emulsions, suspensions, sprays, oils, ointments, fatty ointments, creams, pastes, gels or solutions.

The medicaments according to the invention are prepared by methods known per se. The dosage of the active compounds takes place in the order of magnitude customary for PDE inhibitors. Thus topical application forms (such as, for example, ointments) for the treatment of dermatoses contain the active compounds in a concentration of, for example, 0.1-99%. The dose for administration by inhalation is customarily between 0.01 and 1 mg per spray burst. The customary dose in the case of systemic therapy (p.o. or i.v.) is between 0.1 and 200 mg per administration.

Biological Investigations

In the investigation of PDE IV inhibition at the cellular level, the activation of inflammatory cells has particular importance. As an example, the FMLP (N-formylmethionylleucylphenylalanine)-induced superoxide production of neutrophilic granulocytes may be mentioned, which can be measured as luminol-potentiated chemoluminescence [McPhail LC, Strum SL, Leone PA and Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 1992, 57, 47-76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substances which inhibit chemoluminescence and also cytokine secretion and the secretion of proinflammatory mediators from inflammatory cells, in particular neutrophilic and eosinophilic granulocytes, T lymphocytes, monocytes and macrophages, are those which inhibit PDE IV. This isoenzyme of the phosphodiesterase families is particularly represented in granulocytes. Its inhibition leads to an increase in the intracellular cyclic AMP concentration and thus to the inhibition of cellular activation. PDE IV inhibition by the substances according to the invention is thus a central indicator of the suppression of inflammatory processes. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma? Biochem Pharmacol 1992, 43, 2041-2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991, 46, 512-523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca_i Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1991, 344, 682-690; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J. Allergy Clin Immunol 1990, 86, 801-808; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 1993, 230, 9-14).

Inhibition of PDE IV Activity

Methodology

The activity test was carried out according to the method of Bauer and Schwabe, which was adapted to microtiter plates (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1980, 311, 193-198). The PDE reaction takes place here in the first step. In a second step, the resulting 5'-nucleotide is cleaved to give the uncharged nucleoside by a 5'-nucleotidase of the snake venom from *Crotalus atrox*. In the third step, the nucleoside is separated from the remaining charged substrate on ion exchange columns. Using 2 ml of 30 mM ammonium formate (pH 6.0), the columns are eluted directly into minivials to which is additionally added 2 ml of scintillator fluid for counting.

The inhibitory values determined for the compounds according to the invention follow from Table A below, in which the numbers of the compounds correspond to the numbers of the examples.

Table A

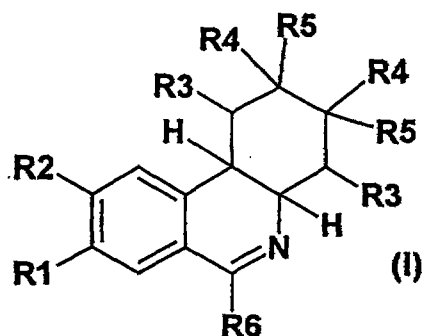
Inhibition of PDE IV Activity

Compound	-log IC ₅₀
1	7.39
2	8.84
3	7.73
4	8.73
5	7.02
6	8.14
7	6.34
8	5.92
9	8.52
10	7.48
11	7.52
12	4.95
13	7.39
14	8.27
15	6.81
16	8.66
17	6.79
18	7.69
19	7.55
20	5.18

This Sheet Has Been Replaced

Patent claimsTHIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

1. A compound of the formula I



in which

R1 is hydroxy, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 3-7C-cycloalkylmethoxy or 1-4C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R2 is hydroxy, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 3-7C-cycloalkylmethoxy or 1-4C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

or in which

R1 and R2 together are a 1-2C-alkylenedioxy group,

R3 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R31 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

or in which

R3 and R31 together are a 1-4C-alkylene group,

R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R5 is hydrogen

R51 is hydrogen,

or in which

R5 and R51 together are an additional bond,

R6 is a phenyl radical which is substituted by R7, where

R7 is COOR71 or CON(R72)R73 and

R71 is hydrogen, 1-7C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl or 3-7C-cycloalkylmethyl and

R72 and R73 independently of one another are each hydrogen, 1-7C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl or 3-7C-cycloalkylmethyl,

and the salts of this compound.



2. A compound of the formula I as claimed in claim 1, in which

R1 is 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 3-7C-cycloalkylmethoxy or 1-2C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R2 is 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 3-7C-cycloalkylmethoxy or 1-2C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R3 is hydrogen,

R31 is hydrogen,

or in which

R3 and R31 together are a 1-2C-alkylene group,

R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R5 is hydrogen,

R51 is hydrogen,

or in which

R5 and R51 together are an additional bond,

R6 is a phenyl radical which is substituted by R7, where

R7 is COOR71 or CON(R72)R73 and

R71 is hydrogen, 1-7C-alkyl or 3-7C-cycloalkylmethyl and

R72 and R73 independently of one another are each hydrogen or 1-7C-alkyl,

and the salts of this compound.

3. A compound of the formula I as claimed in claim 1, in which

R1 is 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 1-2C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R2 is 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 1-2C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

R3 is hydrogen,

R31 is hydrogen,

or in which

R3 and R31 together are a 1-2C-alkylene group,

R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R5 is hydrogen,

R51 is hydrogen,

or in which

R5 and R51 together are an additional bond,

R6 is a phenyl radical which is substituted by R7, where

R7 is COOR71 or CON(R72)R73 and

R71 is hydrogen, 1-7C-alkyl or 3-7C-cycloalkylmethyl and

R72 and R73 independently of one another are each hydrogen or 1-4C-alkyl,



and the salts of this compound.

4. A compound of the formula I as claimed in claim 1, in which

R1 is methoxy, ethoxy or difluoromethoxy,

R2 is methoxy, ethoxy or difluoromethoxy,

R3 and R31 are each hydrogen,

R4 is hydrogen,

R5 and R51 are each hydrogen,

R6 is a phenyl radical which is substituted by R7, where

R7 is COOR71 or CON(R72)R73 and

R71 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R72 is hydrogen and

R73 is 1-4C-alkyl,

and the salts of this compound.

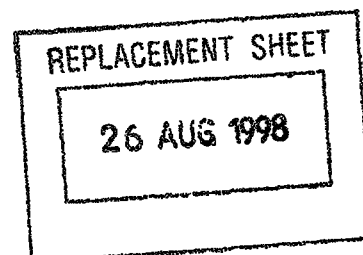
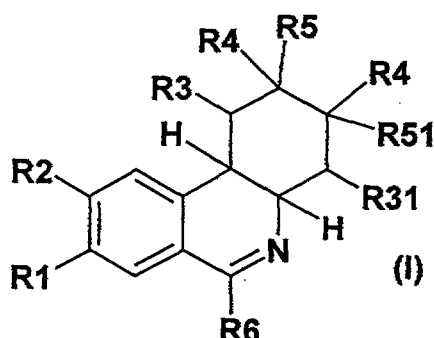
5. A medicament comprising one or more compounds as claimed in claim 1 together with pharmaceutical auxiliaries and/or excipients.

6. The use of compounds as claimed in claim 1 for the production of medicaments for the treatment of respiratory diseases.



Patent claims

1. A compound of the formula I



in which

- R1 is hydroxy, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 3-7C-cycloalkylmethoxy or 1-4C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,
 R2 is hydroxy, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cycloalkoxy or 3-7C-cycloalkylmethoxy or 1-4C-alkoxy which is completely or partially substituted by fluorine,

or in which

R1 and R2 together are a 1-2C-alkylenedioxy group,

R3 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R31 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

or in which

R3 and R31 together are a 1-4C-alkylene group,

R4 is hydrogen or 1-4C-alkyl,

R5 is hydrogen

R51 is hydrogen,

or in which

R5 and R51 together are an additional bond,

R6 is a phenyl radical which is substituted by R7, where

R7 is COOR71 or CON(R72)R73 and

R71 is hydrogen, 1-7C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl or 3-7C-cycloalkylmethyl and

R72 and R73 independently of one another are each hydrogen, 1-7C-alkyl, 3-7C-cycloalkyl or 3-7C-cycloalkylmethyl,

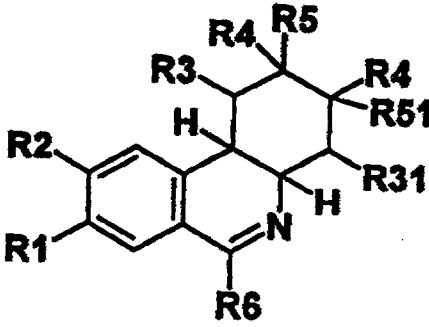
and the salts of this compound.



9803856-5
IPD's 6/19



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁶: C07D 221/12, A61K 31/47	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/28131 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. August 1997 (07.08.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00402 (22) Internationales Anmeldedatum: 30. Januar 1997 (30.01.97) (30) Prioritätsdaten: 196 03 321.7 31. Januar 1996 (31.01.96) DE 96101791.0 8. Februar 1996 (08.02.96) EP (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: AT usw. (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).	(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): AM-SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). BÄR, Thomas; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). MARTIN, Thomas; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian; Ringstrasse 49, D-78465 Konstanz (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstrasse 5, D-78464 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Staader Thalweg 4, D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE). GOEBEL, Karl-Josef; Im Kirchental 12, D-78315 Radolfzell (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GUTTERER, Beate [DE/DE]; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: NEW PHENANTHRIDINES (54) Bezeichnung: NEUE PHENANTHRIDINE (57) Abstract Compounds of formula (I), where R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 and R6 have the meanings given in the description, are new active bronchial therapeutic agents. (57) Zusammenfassung Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika.  (I)		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		