

---

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8301578**

Nederland

⑲ NL

---

- ⑤4 **Gesubstitueerde iminoderivaten van dihydrobenzopyran en dihydrobenzothiopyran, werkwijze voor de bereiding ervan alsmede farmaceutische preparaten die deze derivaten bevatten.**
- ⑤1 Int.Cl.<sup>9</sup>: C07D 335/06, C07D 311/68, C07D 311/96, A61K 31/35, A61K 31/38.
- ⑦1 Aanvrager: Farmitalia Carlo Erba S.p.A. te Milaan, Italië.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
2517 JR 's-Gravenhage.

- 
- ②1 Aanvraag Nr. 8301578.
- ②2 Ingediend 4 mei 1983.
- ③2 Voorrang vanaf 6 mei 1982.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8213109 .
- ⑥2 - -

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 1 december 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Gesubstitueerde iminoderivaten van dihydrobenzopyran en dihydrobenzothiopyran, werkwijze voor de bereiding ervan alsmede farmaceutische preparaten die deze derivaten bevatten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op gesubstitueerde iminoderivaten van 4H-2,3-dihydrobenzopyran en 4H-2,3-dihydrobenzothiopyran, op een werkwijze voor de bereiding ervan en op farmaceutische preparaten die deze derivaten bevatten.

5 Volgens de uitvinding worden verbindingen met de algemene formule 1 verschaft, waarin

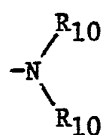
X -O- of -S- voorstelt;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub>, die gelijk of verschillend zijn, een waterstof-  
10 atoom, een alkylgroep met 1 - 10 koolstofatomen of een fenylgroep voorstellen; of R<sub>1</sub> en R<sub>2</sub> samen een cycloalkylring met 5 - 7 koolstofatomen vormen;

R<sub>4</sub> een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt;

R<sub>6</sub> -OR<sub>10</sub> of -SR<sub>10</sub> voorstelt, waarin R<sub>10</sub> een waterstof-  
15 atoom of een alkylgroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt;

R<sub>5</sub> een alkylgroep met 1 - 10 koolstofatomen, een alkenylgroep met  
2 - 10 koolstofatomen of een cycloalkylgroep met 3 - 7 koolstof-  
atomen voorstelt, waarbij de alkyl-, alkenyl- en cycloalkylgroepen al dan niet zijn gesubstitueerd door een of meer substituenten  
20 zoals halogeen, oxo, -OR<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -COR<sub>10</sub>, -OCOR<sub>10</sub>,  
-COOR<sub>10</sub> en



, waarin de groepen R<sub>10</sub>, die gelijk of verschillend

25 zijn, de bovengedefiniëerde betekenis bezitten;

een van de groepen R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> en R<sub>9</sub> een alkylgroep met 1 - 12 kool-  
stofatomen voorstelt en de andere groepen, die gelijk of verschil-  
lend kunnen zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 12  
koolstofatomen voorstellen,

30 en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

Tot de onderhavige uitvinding behoren alle mogelijke isomeren, met  
inbegrip van diastereoisomeren, enantiomeren en mengsels ervan, van de  
verbindingen met de formule 1, alsmede de metaboliëten en de metaboli-  
sche precursors van de verbindingen met de formule 1.

35 Tot farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met de  
formule 1 behoren zuuradditieozouten met anorganische zuren, bijvoor-

8301578

beeld salpeterzuur, chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, zwavel-  
 zuur, perchloorzuur en fosforzuur, of organische zuren, bijvoorbeeld  
 azijnzuur, propionzuur, glycolzuur, melkzuur, oxaalzuur, malonzuur, ap-  
 5 pelzuur, maleïnezuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, benzoëzuur, kaneel-  
 zuur, amandelzuur en salicylzuur, en zouten met anorganische basen,  
 bijvoorbeeld met alkalimetaal, in het bijzonder natrium of kalium be-  
 vattende basen, of aardalkalimetaal, in het bijzonder calcium of magne-  
 sium bevattende basen, of met organische basen, bijvoorbeeld alkylami-  
 nen, bij voorkeur triëthylamine.

10 De alkyl-, alkoxy-, alkenyl- en alkylthiogroepen kunnen groepen  
 met een rechte of vertakte keten zijn.

Een halogeenatoom is bijvoorbeeld een chloor-, broom- of fluor-  
 atoom; bij voorkeur is het een chlooratoom.

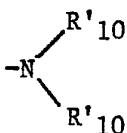
Een dialkylaminogroep, waarin de alkylgroepen 1 - 6 koolstofatomen  
 15 bevatten, kan bijvoorbeeld een dialkylaminogroep, waarin de alkylgroe-  
 pen 1 - 4 koolstofatomen bevatten, zijn, in het bijzonder een N-methyl-  
 N-ethyl-amino-, een N,N-dimethylamino- of N,N-diëthylaminogroep; bij  
 voorkeur is deze een N,N-dimethyl-amino- of N,N-diëthylaminogroep.

Wanneer een of meer van de groepen  $R_1$ ,  $R_2$  en  $R_3$  een alkyl-  
 20 groep met 1 - 10 koolstofatomen voorstelt, is deze bij voorkeur een al-  
 kylgroep met 1 - 7 koolstofatomen, in het bijzonder een methyl-,  
 ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl- of hexylgroep.

Wanneer  $R_1$  en  $R_2$  samen een cycloalkylring met 5 - 7 koolstof-  
 atomen vormen, is deze bij voorkeur een cyclopentyl- of cyclohexyl-  
 25 ring.

Wanneer  $R_5$  een al dan niet op de boven gedefiniëerde wijze ge-  
 substitueerde alkylgroep met 1 - 10 koolstofatomen voorstelt, is deze  
 bij voorkeur een alkylgroep met een rechte of vertakte keten met 1 - 5  
 koolstofatomen, in het bijzonder een methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-  
 30 of pentylgroep, die al dan niet is gesubstitueerd door twee of drie  
 substituenten, zoals oxo,  $-OR'_{10}$ ,  $-SR'_{10}$ ,  $-COOR'_{10}$ ,

$-OCOR'_{10}$  en



35 , waarin de groepen  $R'_{10}$ , die gelijk of verschillend  
 zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen  
 voorstellen.

Wanneer  $R_5$  een eventueel op de boven gedefiniëerde wijze gesub-  
 stitueerde cycloalkylgroep met 3 - 7 koolstofatomen voorstelt, is deze  
 40 bij voorkeur een cyclopropyl-, cyclopentyl- of cyclohexylgroep.

Wanneer  $R_5$  een alkenylgroep met 2 - 10 koolstofatomen voorstelt, is deze bij voorkeur een alkenylgroep met 2 - 6 koolstofatomen, in het bijzonder een vinyl-, 1-propenyl- of allylgroep.

5 Wanneer de rest  $-OR_{10}$  een alkoxygroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt, is deze bij voorkeur een alkoxygroep met 1 - 4 koolstofatomen, in het bijzonder een methoxy-, ethoxy-, propoxy- of isopropoxy-groep.

10 Wanneer de rest  $-SR_{10}$  een alkylthiogroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt, is deze bij voorkeur een alkylthiogroep met 1 - 4 koolstofatomen, in het bijzonder een methylthio-, ethylthio-, propylthio- of isopropylthiogroep.

15 Wanneer de rest  $-COR_{10}$  een  $-CO$ -alkylgroep, waarin de alkylgroep 1 - 6 koolstofatomen bevat, voorstelt, is deze bij voorkeur een  $-CO$ -alkylgroep, waarin de alkylgroep 1 - 4 koolstofatomen bevat, in het bijzonder een acetyl-, propionyl- of butyrylgroep.

20 Wanneer de rest  $-OCOR_{10}$  een  $-OCO$ -alkylgroep, waarin de alkylgroep 1 - 6 koolstofatomen bevat, voorstelt, is deze bij voorkeur een alkanoyloxygroep met 2 - 5 koolstofatomen, in het bijzonder een acetoxy-, propionyloxy-, butyryloxy- of valeryloxygroep.

25 Wanneer de rest  $-COOR_{10}$  een  $-COO$ -alkylgroep, waarin de alkylgroep 1 - 6 koolstofatomen bevat, voorstelt, is deze bij voorkeur een  $-COO$ -alkylgroep, waarin de alkylgroep 1 - 4 koolstofatomen bevat, in het bijzonder een methoxycarbonyl-, ethoxycarbonyl-, propoxycarbonyl- of isopropoxycarbonylgroep.

30 Wanneer  $R_6$  een alkoxygroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt, is deze bij voorkeur een methoxy- of ethoxygroep.

35 Wanneer  $R_6$  een alkylthiogroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt, is deze bij voorkeur een methylthio- of ethylthiogroep.

40 Wanneer een of meer van de groepen  $R_7$ ,  $R_8$  en  $R_9$  een alkylgroep met 1 - 12 koolstofatomen voorstelt, is deze bij voorkeur een alkylgroep met 1 - 10 koolstofatomen, en in het bijzonder een methyl-, propyl-, butyl-, tert.butyl-, pentyl-, hexyl-, 1,1-dimethylheptyl- of 1,2-dimethylheptylgroep.

45 Bij voorkeur is ten minste een van de groepen  $R_7$ ,  $R_8$  en  $R_9$  een alkylgroep met 4 - 12 koolstofatomen, met meer voorkeur 5 - 10 koolstofatomen, in het bijzonder een pentylgroep.

X stelt bij voorkeur  $-O-$  voor.

Voorkeusverbindingen volgens de uitvinding zijn de verbindingen met de formule 1, waarin

40 X  $-O-$  of  $-S-$  voorstelt;

8301578

- R<sub>1</sub> een waterstofatoom, een alkylgroep met 1 - 7 koolstofatomen of een fenylgroep voorstelt;
- R<sub>2</sub> een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstelt, of R<sub>1</sub> en R<sub>2</sub> samen een cycloalkylring met 5 of 6 koolstofatomen vormen;
- R<sub>3</sub> en R<sub>4</sub> onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstellen;
- R<sub>5</sub> een alkenylgroep met 2 - 6 koolstofatomen of een alkylgroep met 1 - 5 koolstofatomen voorstelt, waarbij de alkylgroep al dan niet is gesubstitueerd door een of twee substituenten, zoals oxo, -OR'<sub>10</sub>, -SR'<sub>10</sub>, -COOR'<sub>10</sub>,
- $$\begin{array}{c} \text{R}'_{10} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}'_{10} \end{array}$$
 en -OCOR'<sub>10</sub>, waarin de groepen R'<sub>10</sub> onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstellen; of R<sub>5</sub> een cycloalkylgroep met 3 - 6 koolstofatomen voorstelt;
- R<sub>6</sub> een hydroxyl-, mercapto-, alkoxygroep met 1 of 2 koolstofatomen of alkylthiogroep met 1 of 2 koolstofatomen voorstelt;
- een van de groepen R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> en R<sub>9</sub> een alkylgroep met 4 - 12 koolstofatomen voorstelt en de andere groepen, die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 12 koolstofatomen voorstellen,
- en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.
- Verbindingen volgens de uitvinding, die bijzondere voorkeur verdienen, zijn verbindingen met de formule 1, waarin
- X -O- of -S- voorstelt.
- R<sub>1</sub> een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt;
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> en R<sub>4</sub> onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstellen;
- R<sub>5</sub> een allyl-, cyclopentyl-, cyclohexylgroep of een rest zoals een 2-hydroxy-propyl-, 2-acetoxy-propyl-, 2-propionyloxy-propyl-, 2-hydroxy-ethyl-, 2-ethoxy-carbonyl-ethyl-, 2-hydroxy-2-methyl-propyl-, 2-hydroxy-1-methyl-ethyl-, 2-hydroxy-butyl-, 1-hydroxy-methyl-propyl-, 2-oxo-propyl-, 2-amino-propyl-, 2-dimethylamino-ethyl-, 2-methylamino-ethyl-, 2-mercapto-propyl-, 3-carbonyl-propyl-, 2-methoxy-ethyl- of 2-mercapto-ethylgroep voorstelt
- R<sub>6</sub> een hydroxyl-, mercapto-, alkoxygroep met 1 of 2 koolstofatomen of alkylthiogroep met 1 of 2 koolstofatomen voorstelt;

een van de groepen R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> en R<sub>9</sub> een alkylgroep met 5 - 10 koolstofatomen voorstelt en de andere groepen een waterstofatoom voorstellen,

en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

- 5 Voorbeelden van voorkeursverbindingen volgens de uitvinding zijn:  
 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',2'-dimethylheptyl-4-(2'-hydroxypropyl-imino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-acetoxy-propyl-imino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
 10 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',1'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropyl-imino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-mercaptopropyl-imino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
 15 2,2-dimethyl-5-mercapto-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropyl-imino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
 5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;  
 5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;  
 20 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-dimethylaminoethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran; en  
 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-allylimino-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;  
 25 en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

Verbindingen volgens de uitvinding, die bijzondere voorkeur verdienen, zijn:

- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
 30 (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran; en  
 (2'S)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
 en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

- 35 De verbindingen met de formule 1 kunnen worden verkregen volgens een werkwijze, waarbij een verbinding met de formule 2, waarin X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> en R<sub>9</sub> de boven gedefiniëerde betekenis bezitten, of een zout ervan omzet met een amine met de formule 3, waarin

- 40 R<sub>5</sub> de boven gedefiniëerde betekenis bezit, of een zout ervan; en des-

gewenst een verbinding met de formule 1 omzet in een andere verbinding met de formule 1 en/of desgewenst een verbinding met de formule 1 omzet in een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan en/of desgewenst een zout omzet in een vrije verbinding en/of desgewenst een mengsel van isomeren scheidt in de afzonderlijke isomeren.

De omzetting van een verbinding met de formule 2 of een zout ervan met een amine met de formule 3 of een zout ervan wordt bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een base, bijvoorbeeld triëthylamine, natriumcarbonaat of diazabicycloundecen, bij voorkeur triëthylamine, in een organisch oplosmiddel, zoals bijvoorbeeld een alifatische alcohol met 1 - 6 koolstofatomen, bij voorkeur methanol of ethanol, of een aromatische koolwaterstof, bij voorkeur benzeen of toluen, of een ether, bij voorkeur dioxaan, of een nitril, bij voorkeur acetonitril, bij een temperatuur in het gebied tussen ongeveer 25°C en de terugvloeitemperatuur van het gebruikte oplosmiddel, bij voorkeur tussen ongeveer 70°C en ongeveer 120°C, met of zonder destillatie van het oplosmiddel om het tijdens de omzetting gevormde water te verwijderen, al dan niet bij aanwezigheid van een ontwateringsmiddel, bijvoorbeeld natriumsulfaat of magnesiumsulfaat, of moleculaire zeven, al dan niet bij aanwezigheid van een katalysator, bijvoorbeeld  $TiCl_4$  of  $ZnCl_2$  of andere, bijvoorbeeld de door I. Moretti en G. Torre in Syntheses, 1970, blz. 141, voor dit type omzettingen beschreven katalysatoren.

Zoals boven reeds is vermeld kan een verbinding met de formule 1 volgens bekende werkwijzen worden omgezet in een andere verbinding met de formule 1. Een vrije hydroxyl- of thiolgroep kan bijvoorbeeld worden veretherd door omzetting met een geschikt alkylhalogenide bij aanwezigheid van een base zoals NaOH, KOH,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ , NaH,  $NaNH_2$ , natriummethanolaat of natriumethanolaat in een oplosmiddel, zoals bijvoorbeeld methanol, ethanol, dioxaan, aceton, dimethylformamide, hexamethylfosfortriamide, tetrahydrofuran, water en mengsels ervan, bij voorkeur bij een temperatuur in het gebied tussen ongeveer 0°C en ongeveer 150°C. Verder kan een veretherde hydroxylgroep worden omgezet in een vrije hydroxylgroep door bijvoorbeeld behandeling met pyridinehydrochloride of met een sterk zuur, zoals HBr of HI, of met een Lewis-zuur, zoals  $AlCl_3$  of  $BBr_3$  of met een alkalimetaalzout van een thiol.

Een veresterde carboxylgroep kan door hydrolyse in een vrije carboxylgroep worden omgezet, bijvoorbeeld door basische hydrolyse, onder toepassing van bijvoorbeeld natrium- of kaliumhydroxide in een oplosmiddel zoals water of een kleinstmoleculaire alifatische alcohol, waarbij

wordt gewerkt bij een temperatuur in het gebied van kamertemperatuur tot ongeveer 150°C; dezelfde omzetting kan ook worden uitgevoerd door bijvoorbeeld behandeling met lithiumbromide in dimethylformamide bij een temperatuur boven 50°C.

5 Een niet-veresterde carboxylgroep kan volgens gebruikelijke werkwijzen worden omgezet in een veresterde carboxylgroep, bijvoorbeeld door omzetting van een zout, bijvoorbeeld een alkalklimetaalzout, van het zuur met een geschikt alkylhalogenide in een inert oplosmiddel, zoals aceton, dioxaan, dimethylformamide of hexamethylfosfortriamide bij  
10 een temperatuur in het gebied van 0°C tot ongeveer 100°C.

Anderzijds kan deze verestering worden uitgevoerd door a) omzetting van het carbonzuur in het overeenkomstige halogeencarbonyl-, bij voorkeur chloorcarbonylderivaat, door reactie met bijvoorbeeld het gewenste zuurhalogenide, bijvoorbeeld oxalylchloride, thionylchloride,  
15 PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub> of POCl<sub>3</sub>, ofwel bij afwezigheid van oplosmiddelen, ofwel in een inert organisch oplosmiddel zoals benzeen, toluen, xyleen, dioxaan, dichloorethaan, dichloormethaan of tetrahydrofuran, bij voorkeur bij een temperatuur in het gebied van ongeveer 0°C tot ongeveer 120°C; en vervolgens b) omzetting van het gevormde halogeencarbonylderivaat met de geschikte alcohol met de formule R<sub>10</sub>-OH, waarin  
20 R<sub>10</sub> een alkylgroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt, in een inert oplosmiddel, zoals benzeen, toluen, xyleen, dioxaan, dichloorethaan, dichloormethaan of tetrahydrofuran, bij temperaturen tussen ongeveer 0°C en ongeveer 120°C, bij voorkeur bij aanwezigheid van een base, zoals  
25 als triëthylamine of diëthylamine.

Een vrije hydroxylgroep kan volgens bekende methoden worden veresterd, waarbij een -OCOR<sub>10</sub>-groep wordt verkregen, waarin R<sub>10</sub> de boven gedefiniëerde betekenis bezit. Een vrije hydroxylgroep kan bijvoorbeeld worden omgezet in een alkanoyloxygroep door behandeling met  
30 een geschikt acyleringsmiddel, bijvoorbeeld een reactief derivaat van een geschikt verzadigd alifatisch carbonzuur, zoals een anhydride of een halogenide, bij voorkeur het chloride ervan en bij aanwezigheid van een basisch middel, bij voorkeur een organische base, zoals pyridine. De omzetting kan worden uitgevoerd bij een temperatuur in het gebied  
35 van ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer 100°C.

Een vrije hydroxylgroep kan door een geschikt oxydatiemiddel, zoals bijvoorbeeld pyridine-CrO<sub>3</sub> of pyridine-chloorchromaat of mangaandioxide, worden geoxydeerd tot de overeenkomstige oxogroep.

Desgewenst kunnen reactieve functionele groepen worden beschermd  
40 met geschikte beschermende reagentia, die na de reactie volgens bekende



methoden, die in de chemische literatuur kunnen worden gevonden, kunnen worden verwijderd.

Ook de eventuele zoutvorming van een verbinding met de formule 1 alsmede de omzetting van een zout in de vrije verbinding en de scheiding van een mengsel van isomeren in de afzonderlijke isomeren kunnen volgens de gebruikelijke methoden worden uitgevoerd.

De scheiding van een mengsel van optische isomeren in de afzonderlijke isomeren kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd door zoutvorming met een optisch actief zuur en daaropvolgende gefractioneerde kristallisatie of door verestering met een optisch actief zuurderivaat en scheiding van de diastereoïsomeren.

Zo kan de scheiding van een mengsel van geometrische isomeren bijvoorbeeld worden uitgevoerd door gefractioneerde kristallisatie of door scheiding door kolomchromatografie.

De verbindingen met de formule 2, waarin X -O- voorstelt, kunnen bijvoorbeeld worden bereid door omzetting van een verbinding met de formule 4, waarin

$R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  en  $R_9$  de boven gedefiniëerde betekenis bezitten, of een zout ervan, met een verbinding met de formule 5, waarin

$R_1$ ,  $R_2$  en  $R_3$  de boven gedefiniëerde betekenis bezitten, of een reactief derivaat ervan, onder verkrijging van een verbinding met de formule 2, waarin

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  en  $R_9$  de boven gedefiniëerde betekenis bezitten, X -O- voorstelt en  $R_4$  een waterstofatoom voorstelt.

Een reactief derivaat van een verbinding met de formule 5 is bijvoorbeeld een acylhalogenide, een anhydride, een gemengd anhydride, een azide, een reactieve ester. Een reactieve ester kan bijvoorbeeld een p-nitrofenylester, een 2,4-dinitrofenylester, een pentachloorfenylester, een N-hydroxysuccinimide-ester of een N-hydroxyftaalimide-ester zijn.

De omzetting van een verbinding met de formule 4, of een zout ervan, en een verbinding met de formule 5, of een reactief derivaat ervan, kan bijvoorbeeld volgens voor dit type omzettingen bekende voorschriften worden uitgevoerd, bijvoorbeeld bij aanwezigheid van een zuur of een Lewis-zuur als katalysator, bijvoorbeeld boortrifluoride-etheraat, of  $AlCl_3$ , zonder oplosmiddel of in een oplosmiddel, bij voorkeur diëthylether of koolstofdissulfide of nitrobenzeen, bij een temperatuur in het gebied van ongeveer 30°C tot ongeveer 180°C; of volgens de in "Chromenes, Chromanones, Chromones", G.P. Ellis uitg. Wiley Interscience, New York 1977.

8301578

De verbindingen met de formule 2, waarin X -S- voorstelt, kunnen bijvoorbeeld worden verkregen door het volgen van uit de literatuur bekende analoge werkwijzen, bijvoorbeeld door cyclodehydratatie van een verbinding met de formule 6, waarin

- 5  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8$  en  $R_9$  de boven gedefiniëerde betekenis bezitten, of een reactief derivaat ervan.

Een reactief derivaat van een verbinding met de formule 6 kan bijvoorbeeld een acylchloride, een anhydride, een gemengd anhydride of een reactieve ester zijn.

- 10 De cyclodehydratatie van een verbinding met de formule 6 kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd door behandeling met een sterk organisch zuur, bijvoorbeeld met geconcentreerd zwavelzuur, bij voorkeur bij een temperatuur tussen  $25^\circ\text{C}$  en  $60^\circ\text{C}$  of met een overmaat polyfosforzuur, of met waterstoffluoride, of bij aanwezigheid van Lewis-zuren, zoals
- 15  $\text{BF}_3, \text{AlCl}_3, \text{SnCl}_4$  zonder oplosmiddel of in een oplosmiddel, bijvoorbeeld diëthyylether, dichloormethaan of nitrobenzeen.

- Verder kunnen de verbindingen met de formule 2, waarin X -S- voorstelt, bijvoorbeeld worden bereid volgens andere in de literatuur beschreven werkwijzen, bijvoorbeeld door cycloadditie van een o-methy-
- 20 leenthiochinon, of volgens werkwijzen, die worden beschreven door J.W. Schmeider in "Advances in Heterocyclic Chemistry", deel 18, Academic Press, New York 1975.

- Desgewenst kan een verbinding met de formule 2 of een zout ervan worden omgezet in een andere verbinding met de formule 2 of een zout
- 25 ervan.

- Een verbinding met de formule 2, waarin  $R_4$  een waterstofatoom voorstelt, kan bijvoorbeeld volgens een alkyleringswerkwijze worden omgezet in een andere verbinding met de formule 2, waarin  $R_4$  een alkyl-
- 30 groep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt. De alkylering van een verbinding met de formule 2 kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd door omzetting met  $\text{NaH}$  of  $\text{NaNH}_2$  in droge dioxaan, of dimethylformamide, of toluen, en alkylering van het verkregen anion met een alkylsulfaat.

- Een verbinding met de formule 2, waarin  $R_6$  een hydroxylgroep voorstelt, kan door alkylering in een andere verbinding met de formule
- 35 2, waarin  $R_6$  een alkoxygroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt, worden omgezet, bijvoorbeeld met alkylsulfaten of -halogeniden, bijvoorbeeld door omzetting met een alkyljodide in droge aceton bij aanwezigheid van overmaat natriumcarbonaat, of door omzetting met een alkyljodide en zilveroxide in dimethylformamide bij kamertemperatuur.

- 40 Verder kan een verbinding met de formule 2, waarin  $R_6$  een hydro-

xylgroep voorstelt, volgens bekende methoden worden omgezet in een andere verbinding met de formule 2, waarin R<sub>6</sub> een -SH-groep voorstelt, bijvoorbeeld volgens het voorschrift van H. Wolfers, U. Kraatz, F. Korte, *Synthesis*, 1971, blz. 43.

5 De verbindingen met de formules 3, 4, 5 en 6 zijn in de literatuur beschreven verbindingen of kunnen volgens bekende werkwijzen worden bereid.

De verbindingen volgens de uitvinding werken op het centrale zenuwstelsel (CZS), in het bijzonder als depressiva van het centrale zenuwstelsel, dat wil zeggen dat ze kunnen worden toegepast als sedativa, anticonvulsieve middelen, "minor tranquilizers" en als inslaapmiddelen. De werking op het CZS van de verbindingen volgens de uitvinding werd bijvoorbeeld bepaald aan de hand van het experimentele kader van de vaststelling van het gedrag volgens de techniek van Irwin [Irwin, S., 15 *Psychopharmacologia* (Berl.), 13, 222, 1968]. Bij deze proef blijken de verbindingen volgens de uitvinding, bijvoorbeeld 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxy-propylimino)-4H-2,3-dihydropyran en (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran zeer werkzaam als depressiva van het CZS te zijn, in het 20 bijzonder als kalmerende middelen en als "minor tranquilizers", en als inslaapmiddelen, bijvoorbeeld bij muizen en ratten. De met orale doses in het gebied van 5 - 100 mg/kg lichaamsgewicht behandelde dieren vertoonden verlies van de opricht-reflex zonder gelijktijdige verlaging van de spier-tonus, ademhalingsfrequentie, rectale temperatuur en andere 25 minder indicatieve reflexen.

De verbindingen volgens de uitvinding, bijvoorbeeld het bovengenoemde 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropyl-imino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran en (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, werden ook oraal be- 30 proefd voor het onderzoek van de effecten ervan op de slaap-waak-cyclus van de rat [Loew, D.M. en Spiegel, R., *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 26 (6): 1032, 1976] en ze verhoogden de duur van de "slow wave" slaap maar hadden geen nadelige invloed op de paradoxale slaaptijd (REM-slaap).

De krampstillende activiteit van de verbindingen volgens de uit- 35 vinding, bijvoorbeeld 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran en (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, werd bijvoorbeeld bij muizen onderzocht door het tegengaan van door pentyleentetrazool geïnduceerde maximale aanvallen. Pentyleentetrazool werd 30 40 minuten na de orale onderzoeksdosis van de verbindingen intraperitone-

8301578

aal in een dosis van 130 mg/kg toegediend.

De toxiciteit van de verbindingen volgens de uitvinding is ver-  
 waarloosbaar, derhalve kunnen ze veilig in de therapie worden toege-  
 past. Muizen en ratten, die 9 uren hadden gevast, werden oraal behan-  
 5 deld met een afzonderlijke toediening van toenemende doses, vervolgens  
 gehuisvest en normaal gevoerd. De als richtlijn geldende acute toxicite-  
 it (LD<sub>50</sub>) werd op de zevende dag na de behandeling vastgesteld en  
 was in het algemeen groter dan 600 mg/kg.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen in verschillende toe-  
 10 dieningsvormen worden toegediend, bijvoorbeeld oraal in de vorm van ta-  
 bletten, capsules, met suiker of met een film beklede tabletten, vloei-  
 stofoplossingen of suspensies, rectaal in de vorm van suppositoria,  
 parenteraal, bijvoorbeeld intramusculair of door intraveneuze injectie  
 of infusie.

15 De dosering is afhankelijk van de leeftijd, het gewicht, de toe-  
 stand van de patiënt en de toedieningsweg; de dosering voor orale toe-  
 diening aan volwassenen varieert bijvoorbeeld van ongeveer 5 tot onge-  
 veer 100 mg per dosis 1 tot 5 maal per dag.

De uitvinding omvat farmaceutische samenstellingen, die een ver-  
 20 binding volgens de uitvinding samen met een farmaceutisch aanvaardbaar  
 excipiëns (dat een drager of verdunningsmiddel kan zijn) bevatten.

De farmaceutische samenstellingen, die de verbindingen volgens de  
 uitvinding bevatten, worden gewoonlijk volgens gebruikelijke werkwijzen  
 bereid en worden in een farmaceutisch geschikte vorm toegediend.

25 De vaste orale vormen kunnen bijvoorbeeld samen met de actieve  
 verbinding bevatten: verdunningsmiddelen, bijvoorbeeld lactose, dextro-  
 se, saccharose, cellulose, maiszetmeel of aardappelzetmeel; glijmidde-  
 len, bijvoorbeeld siliciumdioxide, talk, stearinezuur, magnesium- of  
 calciumstearaat en/of polyethyleenglycolem, bindmiddelen, bijvoorbeeld  
 30 zetmeel, arabische gomsoorten, gelatine, methylcellulose, carboxyme-  
 thylcellulose of polyvinylpyrrolidon, middelen voor het uiteen vallen,  
 bijvoorbeeld zetmeel, alginezuur, alginaten of natriumzetmeelglycolaat,  
 bruismengsels, kleurstoffen, zoetstoffen, bevochtigingsmiddelen zoals  
 lecithine, polysorbaten, laurylsulfaten en in het algemeen niet-toxi-  
 35 sche en farmacologisch inactieve stoffen, die in farmaceutische formu-  
 leringen worden gebruikt. Deze farmaceutische preparaten kunnen op be-  
 kende wijze worden bereid, bijvoorbeeld door mengen, granuleren, ta-  
 bletteren, bekleden met suiker of bekleden met een film.

De vloeibare dispersies voor orale toediening kunnen bijvoorbeeld  
 40 siropen, emulsies of suspensies zijn. De siropen kunnen als drager bij-

8301578

voorbeeld saccharose of saccharose met glycerol en/of mannitol en/of sorbitol bevatten; in het bijzonder kan een aan diabetische patiënten toe te dienen siroop als dragers alleen produkten bevatten, die niet tot glucose metaboliseerbaar zijn of in een zeer geringe hoeveelheid tot glucose metaboliseren, bijvoorbeeld sorbitol.

De suspensies en de emulsies kunnen als drager bijvoorbeeld een natuurlijke gom, agar, natriumalginaat, pectine, methylcellulose, carboxymethylcellulose of polyvinylalcohol bevatten. De suspensies of oplossingen voor intramusculaire injecties kunnen samen met de actieve verbinding een farmaceutisch aanvaardbare drager bevatten, bijvoorbeeld steriel water, olijfolie, ethyloleaat, glycolen, bijvoorbeeld propyleenglycol en desgewenst een geschikte hoeveelheid lidocaïne-hydrochloride.

De oplossingen voor intraveneuze injecties of infusies kunnen als drager bijvoorbeeld steriel water bevatten of zij kunnen bijvoorbeeld in de vorm van steriele, water bevattende isotone zoutoplossingen verkeren.

De suppositoria kunnen samen met de actieve verbinding een farmaceutisch aanvaardbare drager bevatten, bijvoorbeeld cacaoboter, polyethyleenglycol, een polyoxyethyleensorbitanvetzuurester als oppervlakactief middel of lecithine.

In de volgende niet-beperkende voorbeelden wordt de uitvinding nader toegelicht.

#### Voorbeeld I

Een oplossing van 5 g 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4H-2,3-dihydrobenzopyran-4-on en 4 g 1-amino-2-propanol in 50 ml ethanol werd gedurende 20 uren onder terugvloeiakoeling gehouden. Het oplosmiddel werd onder verminderde druk verdampt, het residu werd opgenomen met water en ethylacetaat, de waterlaag werd verder geëxtraheerd met ethylacetaat, de extracten werden verenigd en verscheidene malen gewassen met water, gedroogd met watervrij  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , gefiltreerd en ingedampt, het residu werd opgenomen met ether, gekoeld op  $-5^\circ\text{C}$ , het kristallijne produkt werd gefiltreerd, wat 3,1 g 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran gaf, als een gele vaste stof, smeltpunt  $90 - 92^\circ\text{C}$ . Een verdere opbrengst van 0,4 g van het produkt werd verkregen door de moederlogen van de kristallisatie te onderwerpen aan een snelle chromatografie over silicagel Merck 60 met een mengsel van hexaan en ethylacetaat in een verhouding van 1:1 als loopmiddel.

De volgende verbindingen werden als zuivere enantiomeren en als

8301578

een racemisch mengsel ervan op analoge wijze bereid:

- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxy-1-methyl-ethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 67-69°C;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(4'-hydroxybutylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 112-113°C;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(3'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 83-86°C;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',2'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 10 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-mercaptopropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2-methyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 15 2-fenyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-propyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-butyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 20 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-aminopropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-dimethylaminoethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 25 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-cyclopropylimino-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-oxopropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-ethoxycarbonylethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 30 2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxy-2'-methylpropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxybutylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 35 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-hexyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,7-dipentyl-5-hydroxy-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',1'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 40

- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2',3'-dihydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 127-129°C;
- 2-methyl-5-hydroxy-7-(1',1'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 5 5-hydroxy-7-(1',1'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2-methyl-5-hydroxy-7-(1',2'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 5-hydroxy-7-(1',2'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 10 hydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-mercapto-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2-methyl-5-mercapto-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 15 2,2-dimethyl-5-mercapto-7-(1',2'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-mercapto-7-(1',1'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran en
- 2-pentyl-5-hydroxy-7-methyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 112-114°C.
- 20

#### Voorbeeld II

Volgens de werkwijze van voorbeeld I en onder toepassing van het (2'R)- en het (2'S)-enantiomeer van de verbinding 1-amino-2-propanol werden de volgende verbinding verkregen:

- 25 (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 102-104°C,  
 $[\alpha]_D^{20} = -25,74$  (EtOH, c 0,093) respectievelijk
- (2'S)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 102-104°C,
- 30  $[\alpha]_D^{20} = +26,24$  (EtOH, c 0,09).

#### Voorbeeld III

Een oplossing van 3 g 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4H-2,3-dihydrobenzopyran-4-on en van 3 g 2-aminoethanol in 80 ml toluen werd gedurende 24 uren onder terugvloei-koeling gehouden in een Soxhlet-extractie-apparaat met een huls, die moleculaire zeven van 3 Å bevatte.

35 De gele oplossing werd onder verminderde druk ingedampt en het residu werd gekristalliseerd uit ethanol, wat 2,8 g 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxyethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 108-110°C gaf.

40 De volgende verbindingen werden als zuivere enantiomeren en als

8301578

racemisch mengsel ervan op analoge wijze bereid:

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-methoxyethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, olie, kookpunt 190°C/1 mm Hg;

2,2,7-trimethyl-5-hydroxy-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 157-158°C;

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-mercaptoethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 91-93°C;

2-methyl-5-hydroxy-6-hexyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-dimethylaminomethylimino-4H-2,3-dihydrobenzopyran;

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-ethoxycarbonylethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(3'-carboxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;

2,2-dimethyl-5-mercapto-7-pentyl-4-(2'-hydroxyethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran en

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxyheptylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran.

#### Voorbeeld IV

Een oplossing van 2,62 g (0,01 mol) 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4H-2,3-dihydrobenzopyran-1-on en van 5 g cyclohexylamine in 500 ml droge benzeen werd op -5°C gekoeld en een oplossing van 0,006 mol  $\text{TiCl}_4$  in 20 ml droge benzeen werd druppelsgewijs toegevoegd. Nadat de toevoeging was voltooid, werd het mengsel gedurende 24 uren geroerd, gefiltreerd, het oplosmiddel werd verdampt en het residu werd opgenomen met chloroform en water, de chloroformlaag werd gewassen met water, gedroogd met  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , het oplosmiddel werd verdampt en het residu werd gechromatografeerd over silicagel met hexaan : ethylacetaat in een volumeverhouding van 1 : 1 als loopmiddel, wat 1,85 g 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-cyclohexyl-imino-4H-2,3-dihydrobenzopyran gaf als een bij lage temperatuur smeltende vaste stof.

De volgende verbindingen werden als zuivere enantiomeren en als een racemisch mengsel ervan op analoge wijze bereid:

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(1'-hydroxy-2'-butyl-imino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, smeltpunt 79-80°C;

3-fenyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;

cyclopentaa(n)spiro(2)-5-hydroxy-7-methyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-



2,3-dihydrobenzopyran;

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-methylaminoethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-allylimino-4H-2,3-dihydrobenzopyran,  
5 smeltpunt 69-70°C;

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',1'-dimethylethyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran; en

2,7-dipentyl-5-mercapto-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran.

10 Voorbeeld V

300 mg (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran werden gesuspendeerd in 5 ml 0,5 N chloorwaterstofzuur en gedurende 0,5 uur geroerd. Filtratie en wassen met verdund HCl leverde 305 mg (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-  
15 4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran-hydrochloride, smeltpunt 159-161°C.

De volgende verbindingen werden op analoge wijze bereid:

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(3'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran-hydrochloride, smeltpunt 172-174°C; en

20 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-cyclohexylimino-4H-2,3-dihydrobenzopyran-hydrochloride, smeltpunt 195-198°C.

Voorbeeld VI

2,7 g 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4H-2,3-dihydrobenzothio-  
pyran-4-on en 2 g 2-aminoethanol in 20 ml ethanol werden gedurende 15  
25 uren onder terugvloeiakoeling gehouden. Het mengsel werd gekoeld, ingedampt, opgenomen met water en geëxtraheerd met chloroform. De chloroformoplossing werd verscheidene malen gewassen met water, gedroogd met Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en ingedampt, wat 1,5 g 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-  
(2'-hydroxyethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothio-  
30 vaste stof gaf.

De volgende verbindingen werden als zuivere enantiomeren en als een racemisch mengsel ervan op analoge wijze bereid:

5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothio-  
pyran;

35 2,2-dimethyl-5-hydroxy-6-hexyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothio-  
pyran;

2,2,7-trimethyl-5-hydroxy-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydro-  
benzothio-  
pyran;

2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-di-  
40 hydrobenzothio-  
pyran;

8301578

- 2-methyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',2'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxyethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 5 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-cyclopropylimino-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 2-fenyl-5-hydroxy-7-methyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 2,2-dimethyl-7-propyl-5-hydroxy-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 10 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-dimethylaminoethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-mercaptopropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 15 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(3'-carboxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-ethoxycarbonylethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 20 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-allylimino-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 2-methyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxyethylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxybutylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 25 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',2'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',1'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran; en
- 30 5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxybutylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran.

Voorbeeld VII

- Analoog aan voorbeeld VI en onder toepassing van het (2'R)- en het (2'S)-enantiomeer van de verbinding 1-amino-2-propanol als uitgangsmateriaal, werden de volgende verbindingen verkregen:
- 35 (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran, respectievelijk
- (2'S)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran.

40 Voorbeeld VIII

8301578

Aan een oplossing van 321 mg (0,001 mol) 2,2,7-trimethyl-5-hydroxy-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran in 1 ml pyridine werden 3 ml azijnzuuranhydride toegevoegd en het mengsel werd gedurende een half uur verhit.

5 De oplosmiddelen werden onder verminderde druk verdampt, het residu werd opgenomen met water en ethylacetaat, de organische laag werd gewassen met een oplossing van 5 gew.% NaHCO<sub>3</sub> in water, vervolgens met water, gedroogd met Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en ingedampt, wat een ruw produkt gaf, dat werd gechromatografeerd over silicagel met hexaan:ethylacetaat  
10 in een volumeverhouding van 7 : 3 als loopmiddel, wat 273 mg 2,2,7-trimethyl-5-hydroxy-4-(2'-acetoxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran als een glasachtig vast materiaal gaf.

De volgende verbindingen werden als zuivere enantiomeren en als een racemisch mengsel ervan op analoge wijze bereid:

- 15 2,2,7-trimethyl-5-hydroxy-4-(2'-acetoxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-acetoxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-propionyloxypropylimino)-4H-2,3-  
20 dihydrobenzopyran;  
2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-acetoxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran.

#### Voorbeeld IX

Volgens de werkwijze van voorbeeld VIII en onder toepassing van de  
25 (2'R)- en de (2'S)-enantiomeren van de verbindingen  
2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran en  
2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran als uitgangsmateriaal werden de volgende verbindingen  
30 verkregen:

- (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-acetoxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
(2'S)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-acetoxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
35 (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-acetoxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran; respectievelijk  
(2'S)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-acetoxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothiopyran.

#### Voorbeeld X

40 Een oplossing van 2,2,7-trimethyl-5-hydroxy-4-(2'-hydroxypropyl-

imino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran (269 mg, 0,001 mol) in watervrij dichloormethaan (5 ml) werd in een suspensie van pyridiniumchlorochromaat (258 mg, 0,0012 mol) in 5 ml dichloormethaan gedruppeld. Na 3 uren bewaren bij kamertemperatuur werd ethylether (10 ml) toegevoegd en werd  
 5 het mengsel gefiltreerd en ingedampt. Kolomchromatografie over silica-gel gaf 130 mg 2,2,7-trimethyl-5-hydroxy-4-(2'-oxopropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran als een glasachtig vast materiaal.

De volgende verbindingen werden als zuivere enantiomeren en als een racemisch mengsel ervan op analoge wijze bereid:

- 10 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-oxopropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;  
 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',2'-dimethylheptyl)-4-(2'-oxopropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran; en  
 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',1'-dimethylheptyl)-4-(2'-oxopropylimino)-  
 15 4H-2,3-dihydrobenzopyran.

#### Voorbeeld XI

Tabletten, elk met een gewicht van 150 mg, die elk 50 mg van de actieve stof bevatten, werden op de volgende wijze vervaardigd:

#### Samenstelling (voor 10.000 tabletten)

- |    |  |       |   |
|----|--|-------|---|
| 20 | (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran | 500   | g |
|    | lactose  | 710   | g |
|    | maïszetmeel  | 237,5 | g |
|    | talkpoeder   | 37,5  | g |
| 25 | magnesiumstearaat  | 15    | g |

(2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran, lactose en de helft van het maïszetmeel werden gemengd; het mengsel werd vervolgens door een zeef met openingen van 0,5 mm gedreven. Maïszetmeel (18 g) werd gesuspenderd in warm water (180 ml). De verkregen pasta werd gebruikt voor het granuleren van  
 30 het poeder. De korrels werden gedroogd, fijngemaakt met behulp van een zeef met openingen van 1,4 mm en de resterende hoeveelheid zetmeel, talk en magnesiumstearaat werd toegevoegd, er werd voorzichtig gemengd en het verkregen materiaal werd tot tabletten verwerkt onder toepassing  
 35 van stempels met een diameter van 8 mm.

C O N C L U S I E S

1. Verbinding met de algemene formule 1, waarin

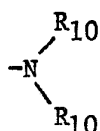
X -O- of -S- voorstelt;

5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub>, die gelijk of verschillend zijn, een waterstof-  
aatom, een alkylgroep met 1 - 10 koolstofatomen of een fenylgroep  
voorstellen; of R<sub>1</sub> en R<sub>2</sub> samen een cycloalkylring met 5 - 7  
koolstofatomen vormen;

R<sub>4</sub> een waterstofaatom of een alkylgroep met 1 - 6 koolstofatomen  
voorstelt;

10 R<sub>6</sub> -OR<sub>10</sub> of -SR<sub>10</sub> voorstelt, waarin R<sub>10</sub> een waterstof-  
aatom of een alkylgroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt;

R<sub>5</sub> een alkylgroep met 1 - 10 koolstofatomen, een alkenylgroep met  
2 - 10 koolstofatomen of een cycloalkylgroep met 3 - 7 koolstof-  
atomen voorstelt, waarin de alkyl-, alkenyl- en cycloalkylgroe-  
pen al dan niet zijn gesubstitueerd door een of meer substituenten  
15 zoals halogeen, oxo, -OR<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -COR<sub>10</sub>, -OCOR<sub>10</sub>  
-COOR<sub>10</sub> en



20 , waarin de groepen R<sub>10</sub>, die gelijk of verschillend  
zijn, de bovengedefiniëerde betekenis bezitten;

een van de groepen R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> en R<sub>9</sub> een alkylgroep met 1 - 12 kool-  
stofatomen voorstelt en de andere groepen, die gelijk of verschil-  
lend kunnen zijn, een waterstofaatom of een alkylgroep met 1 - 12  
25 koolstofatomen voorstellen,

en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

2. Verbinding met de algemene formule 1 volgens conclusie 1,  
waarin

X -O- of -S- voorstelt,

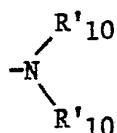
30 R<sub>1</sub> een waterstofaatom, een alkylgroep met 1 - 7 koolstofatomen of  
een fenylgroep voorstelt,

R<sub>2</sub> een waterstofaatom of een alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen  
voorstelt, of R<sub>1</sub> en R<sub>2</sub> tezamen een cycloalkylring met 5 of 6  
koolstofatomen vormen,

35 R<sub>3</sub> en R<sub>4</sub> onafhankelijk van elkaar een waterstofaatom of een alkyl-  
groep met 1 - 4 koolstofatomen voorstellen,

R<sub>5</sub> een alkenylgroep met 2 - 6 koolstofatomen of een alkylgroep met  
1 - 5 koolstofatomen voorstelt, waarin de alkylgroep al dan niet  
is gesubstitueerd door een of twee substituenten, zoals

40 halogeen, oxo, -OR'<sub>10</sub>, -SR'<sub>10</sub>, -COOR'<sub>10</sub> en



, en  $-\text{OCOR}'_{10}$ , waarin de groepen  $\text{R}'_{10}$  die ge-

5 lijk of verschillend zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstellen, of  $\text{R}_5$  een cycloalkylgroep met 3 - 6 koolstofatomen voorstelt,

$\text{R}_6$  een hydroxyl-, mercapto-, alkoxygroep met 1 of 2 koolstofatomen of een alkylthiogroep met 1 of 2 koolstofatomen voorstelt,

10 een van de groepen  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  en  $\text{R}_9$  een alkylgroep met 4 - 12 koolstofatomen voorstelt en de andere, die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 12 koolstofatomen voorstellen,

en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

3. Verbinding met de algemene formule 1 volgens conclusie 1,

15 waarin

X  $-\text{O}-$  of  $-\text{S}-$  voorstelt,

$\text{R}_1$  een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt,

20  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  en  $\text{R}_4$ , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstellen,

$\text{R}_5$  een allyl-, cyclopentyl-, cyclohexylgroep of een rest zoals een 2-hydroxy-propyl-, 2-acetoxy-propyl-, 2-propionyloxy-propyl-, 2-hydroxy-ethyl-, 2-ethoxy-carbonyl-ethyl-, 2-hydroxy-2-methyl-propyl-, 2-hydroxy-1-methyl-1-ethyl-, 2-hydroxy-butyl-, 1-hydroxy-25 methyl-propyl-, 2-oxo-propyl-, 2-amino-propyl-, 2-dimethylamino-ethyl-, 2-methylamino-ethyl-, 2-mercapto-propyl-, 3-carboxy-propyl-, 2-methoxy-ethyl- of 2-mercapto-ethylgroep voorstelt,

$\text{R}_6$  een hydroxyl-, mercapto-, alkoxygroep met 1 of 2 koolstofatomen of een alkylthiogroep met 1 of 2 koolstofatomen voorstelt,

30 een van de groepen  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  en  $\text{R}_9$  een alkylgroep met 5 - 10 koolstofatomen voorstelt en de andere een waterstofatoom voorstellen, en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

4. 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

35 5. (2'R)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

6. (2'S)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran en de farmaceutisch aanvaardbare zouten

40 ervan.

8301578

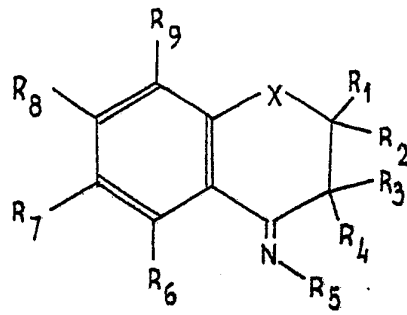
7. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze:
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',2'-dimethylheptyl-4-(2'-hydroxypropyl-  
imino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-acetoxy-propylimino)-4H-2,3-di-  
5 hydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-(1',1'-dimethylheptyl)-4-(2'-hydroxypropyl-  
imino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-mercaptopropylimino)-4H-2,3-di-  
hydrobenzopyran;
- 10 2,2-dimethyl-5-mercapto-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-di-  
hydrobenzopyran;
- 5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzopyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-di-  
drobenzothiopyran;
- 15 5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-hydroxypropylimino)-4H-2,3-dihydrobenzothio-  
pyran;
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-(2'-dimethylaminoethylimino)-4H-2,3-  
dihydrobenzothiopyran; en
- 2,2-dimethyl-5-hydroxy-7-pentyl-4-allylimino-4H-2,3-dihydrobenzothio-  
20 pyran
- of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan is.

8. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met de formule 1  
volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een verbinding met de  
formule 2, waarin
- 25 X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> en R<sub>9</sub> de in conclusie 1  
gedefinieerde betekenis bezitten, of een zout ervan, omzet met een ver-  
binding met de formule 3, waarin
- R<sub>5</sub> de in conclusie 1 gedefinieerde betekenis bezit, of een zout er-  
van, en desgewenst een verbinding met de formule 1 omzet in een andere  
30 verbinding met de formule 1 en/of desgewenst een verbinding met de for-  
mule 1 omzet in een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan en/of desge-  
wenst een zout omzet in een vrije verbinding en/of desgewenst een meng-  
sel van isomeren scheidt in de afzonderlijke isomeren.

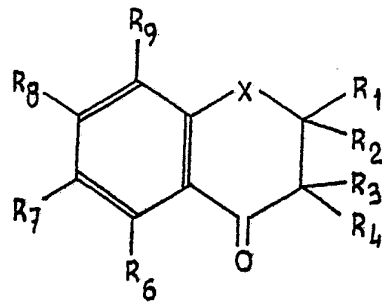
9. Farmaceutische samenstelling, gekenmerkt doordat deze een ge-  
35 halte van een verbinding met de formule 1 volgens conclusies 1 - 7,  
respectievelijk een volgens de werkwijze van conclusie 8 verkregen ver-  
binding of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan bevat.

+++++

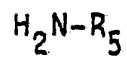
1.



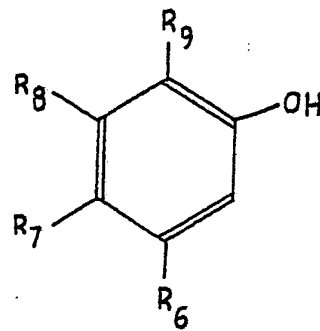
2.



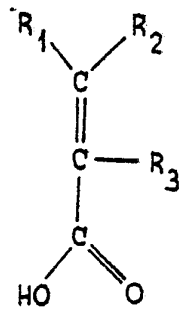
3.



4.



5.



6.

