



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **169839**

(13) **B**

(51) **Int Cl^s C 07 D 311/58**

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	844845	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	04.12.84	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	04.12.84	(30) Prioritet	05.12.83, US, 558081
(41) Alm. tilgj.	06.06.85		
(44) Utlegningsdato	04.05.92		

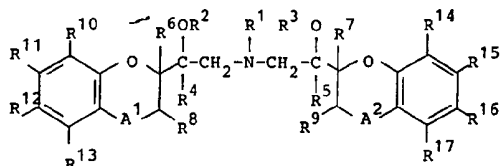
(71) Patentsøker Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
 (72) Oppfinner Guy Rosalia Eugene van Lommen, Berlaar, BE
 Marcel Frans Leopold de Bruyn, Hoogstraten, BE
 Marc Francis Josephine Schroven, Heist Op Den Berg, BE
 (74) Fullmektig Jan Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive α , α - (iminobis(metylen))bis(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol)derivater

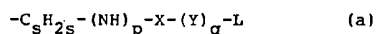
(56) **Anførte publikasjoner** Int. (WO) patentsøknad, publ.nr. 50585, Britisk (GB) patent nr. 1054655.

(57) **Sammendrag**

2,2'-iminobisetanolderivater med formelen (I)



hvor i under visse forutsetninger R^1 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl, aryl, aryl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-12} -alkylkarbonyl eller arylkarbonyl; R^2 og R^3 hver uavhengig er hydrogen, C_{1-12} -alkylkarbonyl eller arylkarbonyl; R^4 , R^5 , R^6 og R^7 hver uavhengig er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl; A^1 og A^2 hver uavhengig er en direktebinding, $-CH_2->C=O$ eller et funksjonelt derivat derav, $>C=S$, $>CH-OH$ eller $>CH-O-CO(C_{1-12}-alkyl)$, R^8 og R^9 er hydrogen eller resten $-A-CHR^8-$ og/eller resten $-A^2-CHR^9-$ hver kan bety en 1,2-etendylrest; og R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} og R^{17} hver uavhengig er hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{1-6} -alkyloksy, C_{2-6} -alkenylmetoksy, C_{1-6} -alkyltio, trifluormetyl, hydroksey, amino, mono- eller di(C_{1-6} -alkyl)aminoarylamino, (aryl- C_{1-6} -alkyl)amino, cyano, nitro, aryl, arylksoxy, aryl- C_{1-6} -alkyloksy, C_{1-6} -alkyloksy- C_{1-6} -alkyl eller en rest med formelen

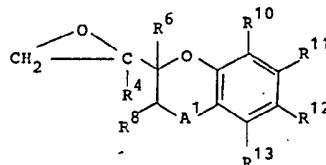


der s er 0 eller et helt tall fra 1 til og med 6; p og q er uavhengig 0 eller 1; X er $>C=O$; $>C=S$; eller $-S(=O)_2-$; Y er NH eller O; og L er hydrogen, C_{1-6} -alkyl, aryl eller aryl- C_{1-6} -alkyl; eller to ved siden av hverandre stående rester R^{10} , R^{11} , R^{12} og R^{13} og blant R^{14} , R^{15} , R^{16} og R^{17} kan fullføre en aromatisk-, alicyklisk-, dioksanyl- eller diokso-lanyrling.

Forbindelsene rapporteres å ha terapeutisk virkning.

Forbindelsenes fremstilling beskrives.

Videre beskrives mellomprodukter med formelen



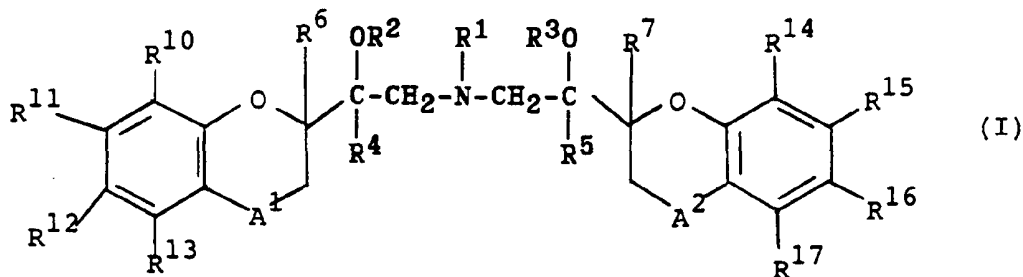
der substituentene har den ovenfor angitte betydning, samt fremstilling av disse.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive α, α -[iminobis(metylen)]-bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol]derivater.

1,5-bis-(1,4-benzodioxin-2-yl)-3-azapentan-1,5-dioler med β -adrenergisk blokkerende egenskaper er beskrevet i "J. Med. Chem.", 13, (2), 169-176 (1970) og spesifikke stereokjemisk isomere former av disse 1,5-dioler er beskrevet i US-PS 4 380 653 og 4 313 955.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse skiller seg fra de kjente forbindelser ved erstatning av et oksygenatom i benzodioxanringen med en direkte binding eller en eventuelt substituert metylendel og ved deres økede β -adrenergisk blokkerende virkning.

Som nevnt angår foreliggende oppfinnelse en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser som nevnt ovenfor og med formelen:



et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form derav, der

R^1 er hydrogen, fenylmetyl eller C_{1-4} -alkylkarbonyl;
 R^2 og R^3 hver uavhengig er hydrogen eller C_{1-4} -alkylkarbonyl;
 R^4 , R^5 , R^6 og R^7 hver uavhengig er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl;
 A^1 og A^2 hver uavhengig er en direkte binding eller $-CH_2-$;
 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} og R^{17} hver uavhengig er hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkyloksy, C_{2-6} -alkenylmetoksy, hydroksy, cyano, fenylmetyloksy eller en rest med formelen



der

p og q hver uavhengig er 0 eller 1;

X er C=O; eller SO₂; og

L er C₁₋₄-alkyl; eller

R¹⁰ og R¹¹ sammen kan danne en bivalent rest -(CH₂)₄ eller
-CH=CH-CH=CH-;

og, i det tilfellet R¹⁰ og R¹¹ danner en bivalent rest (CH₂)₄
kan også R¹⁴ og R¹⁵ sammen danne en rest (CH₂)₄; forutsatt at
ikke mer enn to rester av R¹⁰, R¹¹, R¹² og R¹³, og av R¹⁴,
R¹⁵, R¹⁶ og R¹⁷ representerer en rest med formel (a).

Foretrukne forbindelser innenfor oppfinnelsens ramme er de
der A¹ og A² uavhengig er en direktebinding eller en
-CH₂-rest.

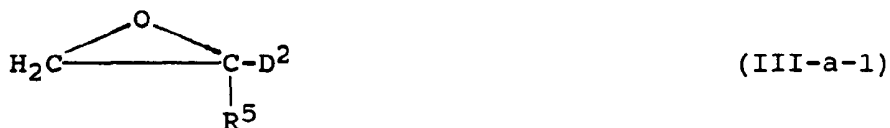
De mest foretrukne forbindelser er α,α'-[iminobis(metylen)]-
bis(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol), farmasøytisk
akseptable syreaddisjonssalter derav eller stereokjemisk
isomere former derav.

Forbindelsene med formel (I) som angitt ovenfor kan frem-
stilles ved:

a) N-alkylering av et amin med formelen

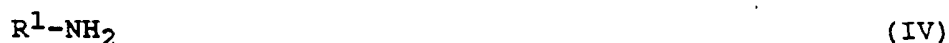


med et oksiran med formelen

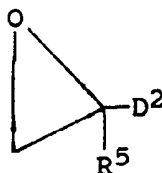


i et reaksjonsinert egnet medium for derved å fremstille en forbindelse med formel (I) der R^3 er hydrogen;

b) N-alkylering av et amin med formelen



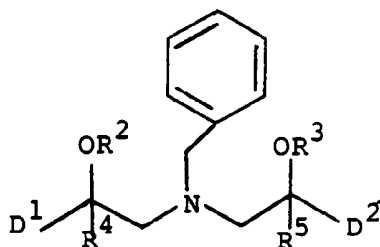
med et oksiran med formelen



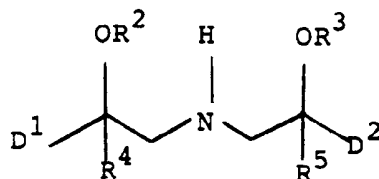
(III-a-1)

i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formel (I) der R^2 og R^3 er hydrogen, D^1 og D^2 er identiske og R^4 og R^5 er identiske;

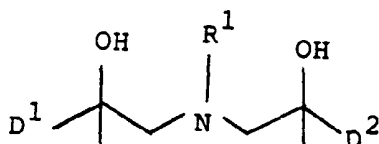
c) reduktivt å debenzylere en forbindelse med formelen



der R^1 er fenylmetyl i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel i nærvær av hydrogen og en hydrogenolyse-katalysator for derved å fremstille en forbindelse der R^1 er hydrogen



d) O-acylring av en forbindelse med formelen



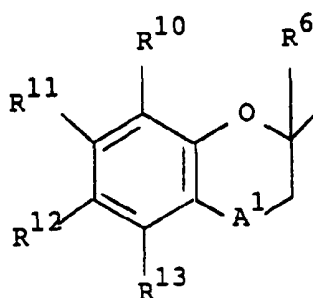
der R² og R³ er hydrogen, R¹ er forskjellig fra hydrogen, med et C₁₋₄-alkylkarbonylhalogenid i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel for derved å fremstille en forbindelse med formel (I) der R² og R³ er C₁₋₄-alkylkarbonyl og R¹ er forskjellig fra hydrogen; og, eventuelt,

omdanning av forbindelsene med formel (I) til hverandre ved å følge kjente prosedyrer for transformering av funksjonelle grupper; og, eventuelt

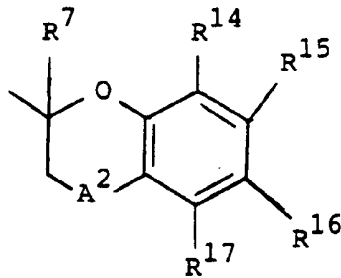
omdanning av forbindelsene med formel (I) til et terapeutisk aktivt ikke-toksisk syreaddisjonssalt ved behandling med en egnet syre, eller, omvendt,

omdanning av syreaddisjonssaltet til den frie baseform med alkali; og/eller

fremstilling av stereokjemisk isomere former derav, der D¹ betyr en rest med formelen



D² betyr en rest med formelen



Alkyleringsreaksjonene gjennomføres hensiktsmessig i et inert, organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et aromatisk hydrokarbon som benzen, metylbenzen, dimetylbenzen og lignende; en lavere alkanol som metanol, etanol, 1-butanol og lignende; et keton som 2-propanon, 4-metyl-2-pentanon og lignende; og en eter som 1,4-dioksan, 1,1'-oksybisetan, tetrahydrofuran og lignende; N,N-dimetylformamid (DMF); N,N-dimetylacetamid (DMA); nitrobenzen, 1-metyl-2-pyrrolidinon; og lignende. Tilsetningen av en egnet base som for eksempel et alkalimetallkarbonat eller -hydrogenkarbonat, natriumhydroksyd eller en organisk base som for eksempel N,N-dietyletanamin eller N-(1-metyletyl)-2-propanamin kan benyttes for å fange opp syre som settes fri under reaksjonens forløp. Under visse omstendigheter er tilsetning av et jodidsalt, fortrinnsvis et alkalimetalljodid, hensiktsmessig. Noe forhøyede temperaturer kan øke reaksjonshastigheten.

Forbindelsene med formel (I) kan også omdannes i hverandre ved å følge kjente prosedyrer for funksjonell gruppetransformering. Enkelte eksempler skal angis nedenfor.

Forbindelsene med formel (I) med nitrosubstituent kan omdannes til de tilsvarende aminer ved omrøring og, hvis ønskelig, oppvarming av utgangsnitroforbindelsene i et hydrogenholdig medium i nærvær av en egnet mengde av en egnet katalysator som for eksempel platina-på-trekull, palladium-

på-trekull, Raney-nikkel og lignende. Egnede oppløsningsmidler er alkoholer, for eksempel metanol, etanol og lignende.

5 Forbindelsene med formel (I) der R^1 er en fenylmetylrest kan omdannes til forbindelser med formel (I) der R^1 er hydrogen ved å følge kjente hydrogenolyseprosedyrer.

10 I alle de foregående og følgende omsetninger kan reaksjonsproduktene isoleres fra reaksjonsblandingen og, hvis nødvendig, renses ytterligere i henhold til generelt kjente metoder.

15 Forbindelsene med formel (I) har basiske egenskaper og kan derfor omdannes til sine terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssalter ved behandling med egnede syrer, for eksempel uorganiske syrer som hydrogenhalogensyre, for eksempel saltsyre, hydrobromsyre og lignende, samt svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende, eller organiske
20 syrer slik som eddiksyre, propansyre, hydroksyeddiksyre, 2-hydroksypropansyre, 2-oksopropansyre, etandionsyre, propandionsyre, butandionsyre, (Z)-2-butendionsyre, (E)-2-butendionsyre, 2-hydroksybutandionsyre, 2,3-dihydroksybutandionsyre, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksylsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-metylbenzen-
25 sulfonsyre, cykloheksansulfaminsyre, 2-hydroksybenzosyre, 4-amino-2-hydroksybenzosyre og lignende syrer.

30 Omvendt kan saltformen omdannes ved behandling med alkali til fri baseform.

35 Fra formel (I) er det klart at forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan ha flere asymmetriske karbonatomer i strukturen. Hvert av disse kirale sentra kan være til stede i en R- og en S-konfigurasjon idet disse er i henhold til de regler som er beskrevet i "J. Org. Chem.", 35 (9), 2849-2867 (1970).

Rene stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) kan oppnås ved anvendelse av kjente prosedyrer.

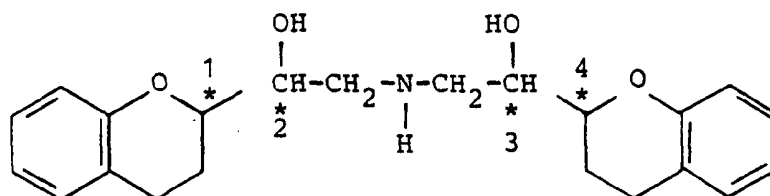
Diastereoisoimerer kan separeres ved fysikalske separasjonsmetoder som selektiv krystallisering og kromatografiske teknikker, for eksempel motstrømsfordeling, og enatiomerer kan separeres fra hverandre ved selektiv krystallisering av de diastereomere salter med optisk aktive syrer.

Rene stereokjemisk isomere former kan også avledes fra de tilsvarende stereokjemisk isomere former av de egnede utgangsstoffer, forutsatt at reaksjonen skjer stereospesifikt.

Det er klart at de stereokjemisk isomere former ytterligere kan oppløses i de optiske isomerer, (+) og (-), ved anvendelse av for fagmannen kjente metoder. Stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) er naturligvis ment å ligge innenfor oppfinnelsens ramme.

I mange forbindelser og utgangsstoffer er den stereokjemiske konfigurasjon ikke eksperimentelt fastslått. I de tilfeller er det konvensjonell enighet om å angi den stereokjemisk isomere form som først isoleres som "A" og den andre som "B", uten ytterligere referanse til den virkelige stereokjemiske konfigurasjon.

For den mest foretrukne forbindelse, α, α' -[iminobis-(metylen)]bis-[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol], er det eksperimentelt fastslått at "A"-formen inntreffer med RS- eller SR-konfigurasjonen i de kirale sentra 1 og 2 eller 3 og 4, mens "S"-formen tilsvarer SS- eller RR-konfigurasjon i de kirale sentra.

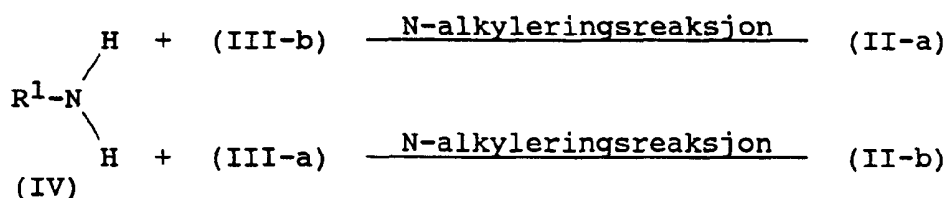


Et antall mellomprodukter og utgangsstoffer i de foregående reaksjoner er kjente forbindelser som kan fremstilles i henhold til kjente metoder for fremstilling av tilsvarende forbindelser. Et antall slike fremstillingsmetoder skal beskrives nedenfor i større detalj.

10

Mellomproduktene med formel (II-a) og (II-b) kan generelt fremstilles ved å omsette et amin med formel (IV) med en reagens med formel (III-b) henholdsvis (III-a) ved å følge de samme prosedyrer som beskrevet ovenfor for fremstilling av forbindelsene med formel (I).

15



I et antall spesielle tilfeller kan reaksjonen mellom (IV) og (III-b) eller (III-a) og de derav følgende reaksjoner av de således dannede (II-a) eller (II-b) med en reagens (III-a) eller (III-b), for derved å oppnå den ønskede forbindelse med formel (I), gjennomføres under den samme N-alkyleringsreaksjonsprosedyre.

25

30

Som beskrevet for fremstilling av forbindelser med formel (I) kan mellomprodukter med formel (III-a) og (III-b) også på forhånd omdannes til de tilsvarende oksiraner med formlene (III-a-1) og (III-b-1) eller oksiranene kan benyttes som sådanne som mellomprodukter.

35

Mellomproduktene med formel (III-a) og (III-b) kan fremstilles ved å følge kjente prosedyrer for fremstilling av oksiraner, for eksempel ved epoksydering av et tilsvarende alken eller ved omsetning av et egnet aldehyd med et egnet reagens som et trimetylsulfoksoniumhalogenid eller et trimetylsulfoniumhalogenid.

Mellomprodukter med formel (III-a-1) og (III-b-1) er nye og brukbare som mellomprodukter ved fremstilling av forbindelser med formel (I).

Forbindelsene med formel (I) og disses farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og stereokjemisk isomere former har sterk β -adrenergisk reseptorblokkerende virkning og som sådanne kan de benyttes ved behandling eller forhindring av mangler i koronar-vaskulær-systemet.

På grunn av den brukbare β -adrenergiske reseptorblokkerende virkning og mere spesielt i lys av den selektive β_1 -adrenergiske reseptorblokkerende virkning, kombinert med deres vasodilaterende egenskaper, noe som resulterer i en brukbar antihypertensiv virkning, er forbindelsene med formel (I), de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og stereokjemisk isomere former derav, brukbare midler ved behandling og forhindring av mangler i koronar-vaskulære-systemet.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

Hvis ikke annet er angitt, er alle vektmengder oppgitt i vektdeler.

A. FREMSTILLING AV MELLOMPRODUKTER

Eksempel 1

Til en omrørt blanding av 80 deler 6-brom-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksytsyre og 225 deler tetrahydrofuran ble dråpevis satt 400 deler av en oppløsning av boran, sammen med

tiobismetan 0,2N i tetrahydrofuran. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 4 timer ved romtemperatur. 80 deler metanol ble tilsatt dråpevis og omrøringen fortsatt i 30 minutter under tilbakeløpstemperatur. Oppløsningsmidlet ble destillert av til det halve volum. Gjenværende oppløsnings-
5 middel ble fordampet og resten ble fortynnet hvorved man oppnådde 63 deler tilsvarende 86% 6-brom-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol; smeltepunkt 150°C ved 39,9 Pa (mellomprodukt 1).

10 En blanding av 297 deler 6-brom-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol og 108 deler kobber(I)cyanid i 450 deler N,N-dimetylformamid ble omrørt og kokt under tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble helt på en oppløsning av 600
15 deler jernklorid i 180 deler saltsyre og 1000 deler vann. Det hele ble omrørt i 20 minutter ved 60°C. Den vandige fase ble ekstrahert med metylbenzen. Ekstrakten ble filtrert over Hyflo. Filtratet ble vasket suksessivt med 10% saltsyre, vann, 10% natriumhydroksyd og med vann igjen, filtrert igjen,
20 tørket og fordampet, hvorved man oppnådde 112 deler (49,4%) 3,4-dihydro-2-(hydroksymetyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril; smeltepunkt 85°C (mellomprodukt 2).

25 En blanding av 40 deler 3,4-dihydro-2-(hydroksymetyl)-2H-1-benzopyran-6-karbonitril i 200 deler 20% natriumhydroksyd-oppløsning ble omrørt og kokt under tilbakeløp over natten. Reaksjonsblandingen ble helt på vann og produktet ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Den vandige fase ble separert og filtrert. Filtratet ble surgjort hvorved produktet ble felt
30 ut og man oppnådde 40 deler tilsvarende 90% 3,4-dihydro-2-(hydroksymetyl)-2H-1-benzopyran-6-karboksylysyre med smeltepunkt 150°C (mellomprodukt 3).

35 Til en omrørt oppløsning av 40 deler 3,4-dihydro-2-(hydroksymetyl)-2H-1-benzopyran-6-karboksylysyre i 400 deler metanol ble det satt noen dråper svovelsyre. Omrøringen ble fortsatt over natten under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen ble

fordampet. Resten ble tatt opp i 1,1'-oksybisetan. Det hele ble vasket med 10% natriumhydroksydoppløsning og med vann, tørket, filtrert og fordampet, hvorved man oppnådd 24 deler tilsvarende 53,9% metyl-3,4-dihydro-2-(hydroksymetyl)-2H-1-benzopyran-6-karboksyilat som en rest (mellomprodukt 4).

Eksempel 2

En blanding av 63,4 deler 6-fluor-4-okso-4H-1-benzopyran-2-karboksylysyre og 400 deler eddiksyre ble hydrogenert ved vanlig trykk og romtemperatur med 3 deler 10 % palladium-på-trekull som katalysator. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet. Resten ble omrørt i petroleter. Produktet ble filtrert av og tørket i vakuum ved ca. 70°C hvorved man oppnådde 49 deler tilsvarende 83,3% 6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksylysyre (mellomprodukt 5).

I løpet av 2 timer ble gassformig hydrogenklorid boblet gjennom en omrørt blanding av 50 deler 6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksylysyre og 1200 deler etanol ved tilbakeløpstemperatur. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen fordampet. Resten ble tatt opp i en blanding av 1,1'-oksybisetan og en fast natriumhydroksydoppløsning. Det organiske sjikt ble separert, vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet, hvorved man oppnådde 58,8 deler tilsvarende 100% etyl-6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksyilat som en rest (mellomprodukt 6).

Til en omrørt blanding av 50 deler etyl-6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksyilat og 540 deler benzen tilsettes det dråpevis i løpet av 1 time en blanding av 89 deler av en oppløsning av natrium-dihydro-bis(2-metoksyetoksy)-aluminat i 3,4M metylbenzen og 135 deler benzen under tilbakeløpstemperatur og under nitrogenatmosfære. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 2½ time under tilbakeløp. Etter avkjøling til 15°C ble reaksjonsblandingen dekomponert ved dråpevis tilsetning av 24 deler etanol og 10 deler vann.

Reaksjonsblandingen ble helt på isvann. Konsentrert saltsyre og 350 deler 1,1'-oksybisetan ble tilsatt. Det organiske sjikt ble separert, vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet. Den oljeaktige rest ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet ble fordampet, hvorved man oppnådde 34 deler tilsvarende 85% 6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol som en oljeaktig rest (mellomprodukt 7).

Eksempel 3

Til en omrørt blanding av 11,1 deler 3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-karboksytsyre og 63 deler tetrahydrofuran ble det dråpevis i løpet av 30 minutter satt 23,6 deler av en 2M boran-dimetylsulfid-kompleksopløsning i tetrahydrofuran (lett eksoterm reaksjon, temperaturen steg til 27°C). Etter ferdig tilsetning ble det hele oppvarmet til tilbakeløp og omrøringen ble fortsatt i 2 timer under tilbakeløpstemperatur. Reaksjonsblandingen ble dekomponert ved dråpevis tilsetning av 8 deler metanol ved tilbakeløpstemperatur. Etter omrøring og tilbakeløp i 10 minutter ble oppløsningsmidlene destillert av og resten tatt opp i vann. Oppløsningen ble behandlet med konsentrert saltsyre og ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet. Den faste rest ble suspendert i varm 2,2'-oksybispropan. Produktet ble filtrert av og tørket, hvorved man oppnådde 7,0 deler tilsvarende 70% 3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-metanol med smeltepunkt 96,5°C (mellomprodukt 8).

Til en omrørt blanding av 38 deler 3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-metanol, 30 deler 3,4-dihydro-2H-pyran og 750 deler triklormetan ble det satt 3 dråper 2-propanol mettet med hydrogenklorid (lett eksoterm reaksjon). Det hele ble omrørt i 3 timer i et vannbad ved romtemperatur. Det hele ble vasket med en kald 10 %-ig natriumhydroksydoppløsning og med vann. Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og fordampet.

Den oljeaktige rest ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Den oljeaktige rest ble fastgjort i petroleter. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 34 deler tilsvarende 64% 3,4-dihydro-6-nitro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oksy]metyl]-2H-1-benzopyran med smeltepunkt 66,4°C (mellomprodukt 9).

En blanding av 34 deler 3,4-dihydro-6-nitro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy]metyl]-2H-1-benzopyran, 1 del av en 4% oppløsning av tiofen i metanol og 200 deler metanol ble hydrogenert ved vanlig trykk og romtemperatur med 2 deler 10% palladium-på-trekull. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet, hvorved man oppnådde 31 deler (100%) 3,4-dihydro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy]metyl]-2H-1-benzopyran-6-amin som en oljeaktig rest (mellomprodukt 10).

Til en omrørt blanding av 5,3 deler 3,4-dihydro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy]metyl]-2H-1-benzopyran-6-amin og 50 deler pyridin ble det dråpevis satt 2,25 deler eddiksyreanhydrid ved en temperatur under 10°C. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 10 minutter i et isbad. Det hele ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Vann ble satt til resten. Produktet ble ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Det organiske sjikt ble vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet og man oppnådde 5 deler tilsvarende 82% N-[3,4-dihydro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy]metyl]-2H-1-benzopyran-6-yl]-acetamid som en oljeaktig rest (mellomprodukt 11).

Til en omrørt oppløsning av 27 deler N-[3,4-dihydro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy]metyl]-2H-1-benzopyran-6-yl]acetamid i 240 deler metanol ble det satt 100 deler av en 10 %-ig saltsyreoppløsning i vann. Det hele ble omrørt i 10 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet

inntil alle spor av metanol var fjernet. Etter avkjøling ble produktet filtrert av fra den vandige fase, vasket med vann og krystallisert fra acetonitril. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 14,4 deler tilsvarende 74% N-[3,4-dihydro-2-(hydroksymetyl)-2H-1-benzopyran-6-yl]acetamid med smeltepunkt 156,5°C (mellomprodukt 12).

Eksempel 4

En blanding av 61 deler 6-metoksy-4-okso-4H-1-benzopyran-2-karboksytsyre og 500 deler eddiksyre ble hydrogenert ved vanlig trykk og romtemperatur med 5 deler 10 %-ig palladium-på-trekull. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet. Resten ble omrørt i petroleter. Produktet ble filtrert av og tørket i vakuum ved ca. 65°C hvorved man oppnådde 49,1 deler tilsvarende 84,2% 3,4-dihydro-6-metoksy-2H-1-benzopyran-2-karboksytsyre med smeltepunkt 140°C (mellomprodukt 13).

På samme måte ble det også fremstilt:

3,4-dihydro-7-metyl-2H-1-benzopyran-2-karboksytsyre (mellomprodukt 14); og

3,4-dihydro-5,7-dimetyl-2H-1-benzopyran-2-karboksytsyre (mellomprodukt 15).

Eksempel 5

Til en omrørt blanding av 109 deler 3,4-dihydro-5,7-dimetyl-2H-1-benzopyran-2-karboksytsyre i 135 deler tetrahydrofuran ble det i løpet av 20 minutter satt 292 deler av en oppløsning av en boranforbindelse med tiobismetan i 2M tetrahydrofuran (skumming). Det hele ble omrørt og kokt under tilbake-løp i 2 timer. Blandingen ble dekomponert ved tilsetning av 24 deler metanol. Etter omrøring i 10 minutter under tilbakeløpstemperatur ble oppløsningsmidlet destillert av. Vann ble satt til resten. Konsentrert saltsyre ble tilsatt og produktet ble ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Det organiske sjikt ble vasket med vann og natriumklorid, tørket, filtrert og fordampet, hvorved man oppnådde 97,5 deler tilsvarende 96%

3,4-dihydro-5,7-dimetyl-2H-1-benzopyran-2-metanol som en oljeaktig rest (mellomprodukt 16).

Ved å følge den samme prosedyre og ved å bruke ekvivalenter mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:
3,4-dihydro-7-metyl-2H-1-benzopyran-2-metanol (mellomprodukt 17); og
3,4-dihydro-6-metoksy-2H-1-benzopyran-2-metanol (mellomprodukt 18).

Eksempel 6

En blanding av 12 deler 4-okso-4H-nafto[1,2-b]pyran-2-karboksytsyre og 100 deler 2-metoksyetanol ble hydrogenert ved vanlig trykk og romtemperatur med 2 deler 10 %-ig palladium-på-trekull-katalysator. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet, hvorved man oppnådde 7 deler tilsvarende 61,4% 3,4-dihydro-2H-nafto-[1,2-b]pyran-2-karboksytsyre som en rest (mellomprodukt 19).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:
3,4,7,8,9,10-heksahydro-2H-nafto[1,2-b]pyran-2-karboksytsyre (mellomprodukt 20).

Eksempel 7

En blanding av 60 deler 3,4-dihydro-6-hydroksey-2H-1-benzopyran-2-karboksytsyre, 800 deler etanol og 5,52 deler konsentrert svovelsyre ble omrørt i 3 timer ved tilbakeløps-temperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Vann ble tilsatt og produktet ble ekstrahert med triklormetan. Ekstrakten ble vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensert ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble fastgjort i petroleter. Produktet ble filtrert av og man oppnådde etter tørking 48

deler tilsvarende 70% etyl-3,4-dihydro-6-hydrokso-2H-1-benzopyran-2-karboksyilat som en rest (mellomprodukt 21).

Eksempel 8

5 30 deler 3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksylysyre ble
langsomt i løpet av 30 minutter satt til 79 deler av en
oppløsning av 60 %-ig salpetersyre under avkjøling på et
isbad. Det hele ble omrørt i 10 minutter ved romtemperatur.
Reaksjonsblandingen ble helt på isvann. Produktet ble
10 ekstrahert med triklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert
og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over
silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet
90:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og
elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra
15 etanol:vann i volumforholdet 80:20 hvorved man oppnådde 17
deler tilsvarende 45% 3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-
karboksylysyre med smeltepunkt 180°C (mellomprodukt 22).

En blanding av 60 deler 3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-
20 2-karboksylysyre, 480 deler etanol og 5,52 deler konsentrert
svovelsyre ble omrørt i 2 timer under tilbakeløpstemperatur.
Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble krystallisert
fra 2,2'-oksybispropan (aktivt trekull). Produktet ble
filtrert av og tørket hvorved man oppnådde 65 deler tilsvarende
25 95% etyl-3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-karboksy-
lat; smeltepunkt 80,8°C (mellomprodukt 23).

En blanding av 59,8 deler etyl-3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-
benzopyran-2-karboksyilat, 3 deler av en 1 %-ig oppløsning av
30 tiofen i metanol og 480 deler metanol ble hydrogenert ved
vanlig trykk og romtemperatur med 5 deler 10 %-ig palladium-
på-trekull-katalysator. Etter at den beregnede mengde
hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og
filtratet fordampet, hvorved man oppnådde 48 deler tilsvarende
35 90% etyl-6-amino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksy-
lat som en rest (mellomprodukt 24).

Til en omrørt og til 0°C avkjølt oppløsning av 40 deler etyl-6-amino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksylat, 86 deler pyridin og 234 deler metylbenzen ble det dråpevis satt en oppløsning av 20,6 deler metansulfonylchlorid i 135 deler metylbenzen. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt over natt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet og den oljeaktige rest tatt opp i vann. Produktet ble ekstrahert med diklormetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i et volumforhold på 95:5, mettet med ammoniakk, som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble krystallisert fra en blanding av 210 deler 2,2'-oksybispropan og 12 deler acetonitril hvorved man oppnådde 10,2 deler tilsvarende 18,9% 3,4-dihydro-6-[(metylsulfonyl)amino]-2H-1-benzopyran-2-karboksylat med smeltepunkt 111,1°C (mellomprodukt 25).

Eksempel 9

En blanding av 152 deler 3,4-dihydro-2-metyl-4-okso-2H-1-benzopyran-2-karboksylysyre, 18,4 deler konsentrert svovelsyre og 2720 deler etanol ble omrørt over natt under tilbakeløps-temperatur. Reaksjonsblandingen ble fordampet og resten ble tatt opp i en blanding av 1,1'-oksybisetan og en natriumhydroksydoppløsning. Det organiske sjikt ble separert, vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, hvorved man oppnådde 126 deler tilsvarende 72,7% etyl-3,4-dihydro-2-metyl-4-okso-2H-1-benzopyran-2-karboksylat som en rest (mellomprodukt 26).

En blanding av 126 deler etyl-3,4-dihydro-2-metyl-4-okso-2H-1-benzopyran-2-karboksylat og 560 deler etanol ble hydrogenert ved vanlig trykk og romtemperatur med 5 deler 10 %-ig palladium-på-trekull. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet

fordampet. Resten ble destillert, hvorved man oppnådde 95,5 deler tilsvarende 80,3% etyl-3,4-dihydro-2-metyl-2H-1-benzopyran-2-karboksylat med kokepunkt 71-73°C ved 0,5 mm trykk (mellomprodukt 27).

5

Eksempel 10

10

Til en omrørt blanding av 40 deler etyl-3,4-dihydro-6-hydroksy-2H-1-benzopyran-2-karboksylat og 360 deler N,N-dimetylformamid ble det porsjonsvis satt 8,6 deler av en 50 %-ig natriumhydriddispersjon (skumming). Etter omrøring i 30 minutter ble en oppløsning av 21,7 deler 3-bom-1-propen i 18 deler N,N-dimetylformamid tilsatt dråpevis. Etter ferdig tilsetning ble det hele oppvarmet til ca. 70°C og omrøringen ble fortsatt i 22 timer ved 70°C. Reaksjonsblandingen ble fordampet og resten tatt opp i vann. Produktet ble ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble vasket med en 10 %-ig natriumkloridoppløsning, tørket, filtrert og fordampet. Den oljeaktige rest ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet hvorved man oppnådde 33,6 deler tilsvarende 70,2% etyl-3,4-dihydro-6-(2-propenyloksy)-2H-1-benzopyran-2-karboksylat som en rest (mellomprodukt 28).

15

20

Eksempel 11

25

Til en omrørt oppløsning av 5,6 deler etyl-3,4-dihydro-6-hydroksy-2H-1-benzopyran-2-karboksylat i 90 deler N,N-dimetylformamid ble det dråpevis satt 1,2 deler av en 50 %-ig natriumhydriddispersjon. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 30 minutter. En oppløsning av 3,1 deler klormetylbenzen i 18 deler N,N-dimetylformamid ble tilsatt dråpevis. Etter ferdig tilsetning ble det hele omrørt i 22 timer ved 70°C. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Vann ble tilsatt. Produktet ble ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble vasket med 10% natriumkloridoppløsning, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan

30

35

som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet hvorved man oppnådde 6 deler tilsvarende 76,9% etyl-3,4-dihydro-6-(fenylmetoksy)-2H-1-benzopyran-2-karboksyilat som en rest (mellomprodukt 29).

5

Eksempel 12

En blanding av 20 deler 3,4,7,8,9,10-heksahydro-2H-nafto-[1,2-b]pyran-2-karboksylysyre, 200 deler etanol og 4,6 deler svovelsyre ble omrørt og kokt under tilbakesløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Vann og en natrium-
10 hydroksydoppløsning ble tilsatt til resten. Produktet ble ekstrahert med diklormetan. Ekstrakten ble vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet, hvorved man oppnådde 21 deler tilsvarende 100% etyl-3,4,7,8,9,10-heksahydro-2H-nafto-
15 [1,2-b]pyran-2-karboksyilat som en rest (mellomprodukt 30).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

etyl-3,4-dihydro-2H-nafto[1,2-b]pyran-2-karboksyilat (mellomprodukt 31).

20

Eksempel 13

65 deler (\pm)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksylysyre ble tatt opp i 44 deler (+)- α -metylbenzenmetanamin i etanol. Det utfelte produkt ble satt til side og filtratet fordampet. Resten ble behandlet med en 10 %-ig saltsyreoppløsning og ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble oppløst i 120 deler etanol og denne oppløsning ble behandlet med en oppløsning av 27,6 deler (-)- α -metylbenzenmetanamin i 80 deler etanol. Det
25 utfelte produkt ble filtrert av og krystallisert tre ganger fra etanol. Produktet ble filtrert av, tatt opp i vann, behandlet med en 10 %-ig saltsyreoppløsning og ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet og man oppnådde 4,2 deler tilsvarende 6% (+)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksylysyre med smeltepunkt
30 82,8°C (mellomprodukt 32).

35

Til en omrørt oppløsning av 65 deler (\pm)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksylysyre i 160 deler etanol ble det satt en oppløsning av 44 deler (+)- α -metylbenzenmetanamin i 80 deler etanol. Det utfelte produkt ble filtrert av (filtratet satt til side) og krystallisert fire ganger fra etanol. Produktet ble filtrert av og oppløst i vann, behandlet med en 10 %-ig saltsyreoppløsning og ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble tørket, filtrert og fordampet og man oppnådde 8,6 deler tilsvarende 13% (-)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksylysyre med smeltepunkt 82,5°C (mellomprodukt 33).

Eksempel 14

Til en omrørt oppløsning av 72 deler etandioyldiklorid i 650 deler diklormetan ble det i løpet av 10 minutter satt 83,5 deler dimetylsulfoksyd ved -60°C og under nitrogenatmosfære. Etter omrøring i 10 minutter ble en oppløsning av 97 deler 3,4-dihydro-5,7-dimetyl-2H-1-benzopyran-2-metanol i 130 deler diklormetan tilsatt i løpet av 5 minutter. Det hele ble omrørt i 15 minutter og 242,9 deler N,N-dietyletanamin ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble tillatt å nå romtemperatur. Den ble helt i vann. Produktet ble ekstrahert med diklormetan. Ekstrakten ble vasket suksessivt med vann, en 10 %-ig saltsyreoppløsning, vann, en 10 %-ig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og vann, tørket, filtrert og fordampet. Den oljeaktige rest ble krystallisert fra en liten mengde petroleter. Produktet ble filtrert av og tørket og man oppnådde 58 deler tilsvarende 72% 3,4-dihydro-5,7-dimetyl-2H-1-benzopyran-2-karboksaldehyd (mellomprodukt 34).

Ved å følge den samme prosedyre og ved å benytte ekvivalente mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:

6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksaldehyd (mellomprodukt 35);

N-(2-formyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl)acetamid (mellomprodukt 36);

3,4-dihydro-7-metyl-2H-1-benzopyran-2-karboksaldehyd (mellomprodukt 37);

metyl-2-formyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-karboksylat
(mellomprodukt 38);
2-formyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-karbonitril (mellom-
produkt 39);
5 3,4-dihydro-6-metoksy-2H-1-benzopyran-2-karboksaldehyd
(mellomprodukt 40); og
6-brom-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksaldehyd (mellom-
produkt 41).

10 Eksempel 15

Til en omrørt oppløsning av 48 deler etyl-3,4-dihydro-6-
(fenylmetoksy)-2H-1-benzopyran-2-karboksylat i 495 deler
metylbenzen ble det dråpevis satt 108 deler av en oppløsning
av [bis(2-metylpropyl)]aluminiumhydrid i metylbenzen ved
15 -80°C. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 30
minutter ved -80°C. Reaksjonsblandingen ble dekomponert ved
forsiktig tilsetning av 24 deler metanol. Den ble helt i 1000
deler vann og det hele omrørt i 15 minutter meget forsiktig.
Blandingen ble surgjort med konsentrert saltsyre. Etter
20 omrøring i 5 minutter ble det organiske sjikt separert,
vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet, hvorved man
oppnådd 39,8 deler tilsvarende 97% 3,4-dihydro-6-(fenyl-
metoksy)-2H-1-benzopyran-2-karboksaldehyd som en rest
(mellomprodukt 42).

25 På samme måte ble det også fremstilt:

3,4-dihydro-6-metyl-2H-1-benzopyran-2-karboksaldehyd
(mellomprodukt 43);
3,4,7,8,9,10-heksahydro-2H-nafto[1,2-b]pyran-2-karboksaldehyd
30 (mellomprodukt 44);
3,4-dihydro-2H-nafto[1,2-b]pyran-2-karboksaldehyd (mellom-
produkt 45);
3,4-dihydro-6-(2-propenyloksy)-2H-1-benzopyran-2-karboks-
aldehyd (mellomprodukt 46);
35 3,4-dihydro-2-metyl-2H-1-benzopyran-2-karboksaldehyd
(mellomprodukt 47); og

N-(2-formyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl)metansulfonamid
(mellomprodukt 48).

Eksempel 16

5 Til en omrørt oppløsning av 12 deler (+)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksytsyre i 270 deler tetrahydrofuran ble det satt 11 deler 1,1'-karbonylbis[1H-imidazol]. Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur ble det hele avkjølt til -70°C og 84 deler av en 1,5M oppløsning av bis(2-metylpropyl)aluminiumhydrid i metylbenzen ble tilsatt dråpevis.
10 Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 20 minutter ved -70°C. Etter tilsetning av 40 deler metanol ble reaksjonsblandingen helt på vann. Det hele ble surgjort og produktet ble ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble
15 rensset ved filtrering over silikagel ved bruk av triklormetan som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, hvorved man oppnådde 9,50 deler tilsvarende 84% (+)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksaldehyd som en rest; $[\alpha]_D = +94,8^\circ$ (c = 1% CH₃OH) (mellomprodukt 49).
20

Til en omrørt oppløsning av 8 deler (-)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksytsyre i 225 deler tetrahydrofuran ble
25 det satt 7,2 deler 1,1'-karbonylbis[1H-imidazol]. Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur ble det hele avkjølt til -65°C og 84 deler av en 1,5M oppløsning av bis(2-metylpropyl)aluminiumhydrid i metylbenzen ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen
30 fortsatt i 15 minutter ved -65°C. Etter tilsetning av 16 deler metanol ble reaksjonsblandingen helt i vann. Det hele ble surgjort og produktet ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble vasket med vann, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved filtrering over silikagel ved
35 bruk av triklormetan som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, hvorved man oppnådde 6,6 deler tilsvarende 65% (-)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-

karboksaldehyd som en rest; $[\alpha]_D = -97,96^\circ$ ($c = 1\%$ i CH_3OH)
(mellomprodukt 50).

Eksempel 17

5 4,5 deler a en 50 %-ig natriumhydriddispersjon ble vasket tre
ganger med petroleter under nitrogenatmosfære. Deretter ble
det tilsatt 150 deler dimetylsulfoksyd. Etter omrøring i 10
minutter ble 18,3 deler trimetylsulfoksoniumjodid tilsatt og
det hele omrørt ytterligere i 20 minutter. Deretter ble det
10 porsjonsvis i løpet av 20 minutter tilsatt 8,6 deler (+)-3,4-
dihydro-2H-1-benzopyran-2-karboksaldehyd. Etter ferdig
tilsetning ble omrøringen fortsatt i 2 timer ved romtempe-
ratur. Reaksjonsblandingen ble helt på vann. Produktet ble
ekstrahert med 1,1'-oksybisetan. Ekstrakten ble vasket med
15 vann, tørket, filtrert og fordampet. Fra resten ble isomerene
separert ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av
metylbenzen som elueringsmiddel. De rene fraksjoner ble
samlet og elueringsmidlet fordampet. Den første fraksjon,
A-isomeren, ble samlet og elueringsmidlet ble fordampet, noe
20 som ga 3,5 deler (A*)-3,4-dihydro-2-oksiranyl-2H-1-benzo-
pyran som en rest (mellomprodukt 51). Den andre fraksjon,
B-isomeren, ga (B*)-3,4-dihydro-2-oksiranyl-2H-1-benzopyran.

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

25 (A)-3,4-dihydro-5,7-dimetyl-2-oksiranyl-2H-1-benzopyran
(mellomprodukt 80);

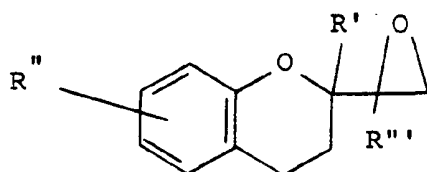
(B)-3,4-dihydro-5,7-dimetyl-2-oksiranyl-2H-1-benzopyran
(mellomprodukt 81);

30 (A)-3,4,7,8,9,10-heksahydro-2-oksiranyl-2H-nafto[1,2-b]pyran
(mellomprodukt 82);

(B)-3,4,7,8,9,10-heksahydro-2-oksiranyl-2H-nafto[1,2-b]pyran
(mellomprodukt 83);

(A)-3,4-dihydro-2-oksiranyl-2H-nafto[1,2-b]pyran (mellom-
produkt 84); og

35 (B)-3,4-dihydro-2-oksiranyl-2H-nafto[1,2-b]pyran (mellom-
produkt 85).



5

10

15

20

25

30

35

Nr.	R'	R''	R'''	Isomer- form
52	H	H	H	A ⁻
53	H	H	H	B ⁺
54	H	H	H	B ⁻
55	H	6-F	H	A
56	H	6-F	H	B
57	H	6-CH ₃	H	A
58	H	6-CH ₃	H	B
59	H	H	CH ₃	B
60	H	H	CH ₃	A
61	H	6-CH ₃ -CO-NH	H	A
62	H	6-CH ₃ -CO-NH	H	B
63	H	7-CH ₃	H	A
64	H	7-CH ₃	H	B
65	H	6-CH ₃ -O-CO	H	A
66	H	6-CH ₃ -O-CO	H	B
67	H	6-CN	H	A
68	H	6-CN	H	B
69	H	6-CH ₃ O	H	A
70	H	6-CH ₃ O	H	B
71	H	6-C ₆ H ₅ -CH ₂ O	H	B
72	H	6-Br	H	A
73	H	6-C ₆ H ₅ -CH ₂ O	H	A
74	H	6-Br	H	B
75	H	6-CH ₂ =CH-CH ₂ O	H	A
76	H	6-CH ₂ =CH-CH ₂ O	H	B
77	CH ₃	H	H	A
78	H	6-CH ₃ -SO ₂ -NH	H	B
79	H	6-CH ₃ -SO ₂ -NH	H	A

Eksempel 18

En blanding av 22 deler 2,3-dihydro-2-(2-metyl-1-propenyl)-benzofuran, 29 deler 3-klorbenzenkarboperoksyre og 650 deler diklormetan ble omrørt over helgen ved romtemperatur. Bunnfallet ble filtrert av og filtratet vasket en gang med en hydrogensulfittoppløsning, to ganger med en natriumhydrogenkarbonatoppløsning og en gang med vann, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:heksan i volumforholdet 10:90. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet. Resten ble rensset ytterligere ved kolonnekromatografi, HPLC, over silikagel ved bruk av metylbenzen som elueringsmiddel. Den første fraksjon ble samlet og elueringsmidlet fordampet, noe som ga 3,4 deler tilsvarende 13,1% (A)-2,3-dihydro-2-oksiranylbenzofuran som en rest (mellomprodukt 86).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

(B)-3,4-dihydro-2-oksiranyl-2H-1-benzopyran (mellomprodukt 87); og

(A)-3,4-dihydro-2-oksiranyl-2H-1-benzopyran (mellomprodukt 88).

Eksempel 19

En blanding av 2,6 deler (A)-6-fluor-3,4-dihydro-2-oksiranyl-2H-1-benzopyran, 4,3 deler benzenmetanamin, 40 deler absolutt etanol ble omrørt og kokt under tilbakeløp over natt. Reaksjonsblandingen ble fordampet. Den oljeaktige rest ble krystallisert fra 2,2'-oksybispropan. Produktet ble filtrert av og tørket, hvorved man oppnådde 2,9 deler tilsvarende 72,5% (A)-6-fluor-3,4-dihydro- α -[[(fenylmetyl)amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol med smeltepunkt 121,8°C (mellomprodukt 89).

Ved å følge den samme prosedyre og ved å benytte ekvivalente mengder av de egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:

(B)-3,4-dihydro- α -[[(fenylmetyl) amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol med smeltepunkt 104,1°C (mellomprodukt 90);

(A)-3,4-dihydro- α -[[(fenylmetyl) amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol med smeltepunkt 100,5°C (mellomprodukt 91);

5 (A*)-3,4-dihydro- α -[[(fenylmetyl) amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol; $[\alpha]_D = +83,80^\circ$ (c = 0,33% i metanol) (mellomprodukt 92);

10 (A⁻)-3,4-dihydro- α -[[(fenylmetyl) amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol; $[\alpha]_D = -88,09^\circ$ (c = 1% i metanol) (mellomprodukt 93);

(A)-3,4-dihydro-6-metyl- α -[[(fenylmetyl) amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol; smeltepunkt 92,1°C (mellomprodukt 94);

(B)-3,4-dihydro- α -metyl- α -[[(fenylmetyl) amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol (mellomprodukt 95);

15 (B)-3,4-dihydro-7-metyl- α -[[(fenylmetyl) amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol (mellomprodukt 96);

(B*)-3,4-dihydro- α -[[(fenylmetyl) amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol (mellomprodukt 97);

20 Metyl-(A)-3,4-dihydro-2-[1-hydroksy-2-[(fenylmetyl) amino]etyl]-2H-1-benzopyran-6-karboksylat med smeltepunkt 115°C (mellomprodukt 98); og

metyl-(B)-3,4-dihydro-2-[1-hydroksy-2-[(fenylmetyl) amino]etyl]-2H-1-benzopyran-6-karboksylat med smeltepunkt 130°C (mellomprodukt 99).

25

Eksempel 20

En blanding av 5 deler (B)-3,4-dihydro- α -[[(fenylmetyl) amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol og 160 deler etanol ble hydrogenert ved vanlig trykk og romtemperatur med 0,2 deler 2 %-ig palladium-på-trekull. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet. Resten ble krystallisert fra acetonitril, hvorved man oppnådde 3,1 deler (B)- α -(aminometyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol tilsvarende 35 89,1% med smeltepunkt 135°C (mellomprodukt 100).

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

(A)- α -(aminometyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol
(mellomprodukt 101).

5

B. FREMSTILLING AV SLUTTFORBINDELSER

Eksempel 21

En blanding av 7,7 deler (A)-3,4-dihydro-2-oksiranyl-2H-1-benzopyran, 9,3 deler benzenmetanamin og 160 deler absolutt etanol ble omrørt og kokt under tilbakesløp i 4 timer.

10

Reaksjonsblandingen ble fordampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. De rene fraksjoner ble samlet og elueringsmidlet fordampet, hvorved man oppnådd 1,8 deler tilsvarende 8% (A,A)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino] bis(metylen)] bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol] som en oljeaktig rest (forbindelse 1).

15

Ved å følge den samme prosedyre og ved å benytte ekvivalente mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:

20

(B,B)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino] bis(metylen)] bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol] (forbindelse 2);

(A⁻A⁻)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino] bis(metylen)] bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol] (forbindelse 3);

25

(B⁻B⁻)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino] bis(metylen)] bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol] (forbindelse 4);

(A,A)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino] bis(metylen)] bis[3,4-dihydro-6-metyl-2H-1-benzopyran-2-metanol] (forbindelse 5);

30

(B,B)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino] bis(metylen)] bis[3,4-dihydro-6-metyl-2H-1-benzopyran-2-metanol] (forbindelse 6);

(B,B)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino] bismetylen] bis[3,4,7,8,9,10-heksahydro-2H-nafto[1,2-b]pyran-2-metanol] (forbindelse 7);

(A,A)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino] bismetylen] bis[2,3-dihydro-2-benzofuranmetanol] (forbindelse 8);

35

(B*B*)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino] bismetylen] bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol] (forbindelse 9);

(B,B)- α,α' -[iminobismetylen]bis[6-brom-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol]; smeltepunkt 195,4°C (forbindelse 10);

A,A- α,α' -[[(fenylmetyl) imino]bismetylen]bis[3,4-dihydro-2-metyl-2H-1-benzopyran-2-metanol]; smeltepunkt 123,5°C

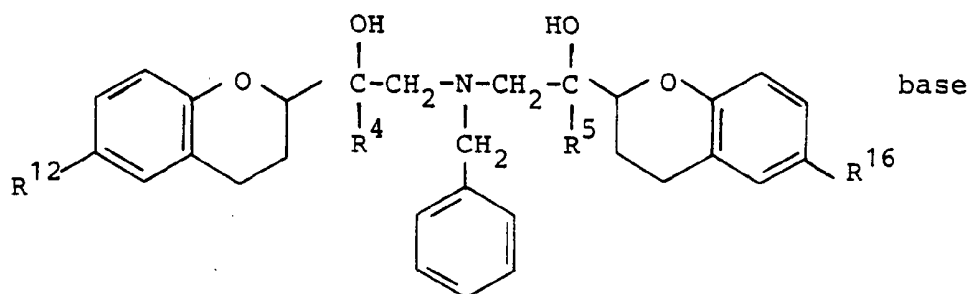
(forbindelse 11; og

(A,A)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino]bismetylen]bis[3,4-dihydro-6-(fenylmetoksy)-2H-1-benzopyran-2-metanol] (forbindelse 12).

Eksempel 22

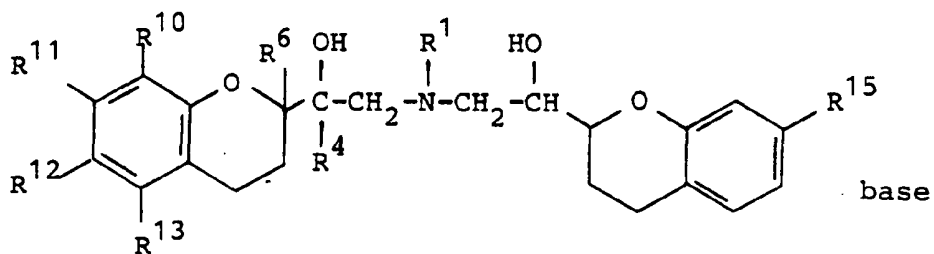
En blanding av 1,4 deler (A)-3,4-dihydro-2-oksiranyl-2H-1-benzopyran, 2,2 deler (B)-3,4-dihydro- α -[[(fenylmetyl) amino]metyl]-2H-1-benzopyran-2-metanol og 40 deler etanol ble omrørt og kokt under tilbakeløp i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet og den oljeaktige rest renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av triklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Den oljeaktige rest ble omdannet til etandioatsaltet i 2-propanol. Saltet ble filtrert av og krystallisert fra etanol, hvorved man etter tørking oppnådde 1,4 deler (A,B)- α,α' -[[(fenylmetyl) imino]bis(metylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol]etanodioat (1:1); smeltepunkt 173,7°C (forbindelse 13).

Ved å følge den samme prosedyre og ved å benytte ekvivalente mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:



Forb. nr.	R ⁴	R ⁵	R ¹²	R ¹⁶	Isomerform
14	H	H	H	H	A ⁺ B ⁺
15	H	H	H	H	A ⁺ B ⁻
16	H	H	H	H	A ⁻ B ⁺
17	H	H	H	H	A ⁻ B ⁻
18	H	H	F	F	AB
19	H	H	CH ₃	CH ₃	AB
20	CH ₃	CH ₃	H	H	AB
21	H	H	F	F	AA
22	H	H	H	H	A ⁺ A ⁺
23	H	H	H	H	A ⁺ A ⁻
24	H	H	CH ₃	H	AB
25	H	H	CH ₃	H	AA
26	H	H	F	H	BA
27	CH ₃	H	H	H	AA
28	H	H	CH ₃	H	BA
29	H	H	CH ₃ CONH	H	AB
30	H	H	CH ₃ CONH	H	BA
31	H	H	CH ₃ CONH	H	AA

Ved å følge den samme prosedyre og ved å benytte ekvivalente mengder av egnede utgangsstoffer ble det også fremstilt:



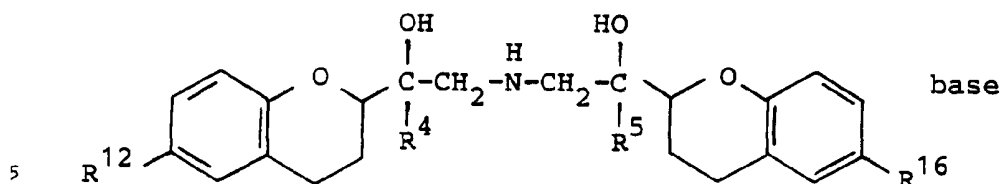
Forb. nr.	R ¹	R ⁶	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁵	Iso- mer- form	Sm.- punkt °C
32	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	H	H	H	AB	-
33	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	H	H	H	AA	-
34	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	H	H	H	BA	-
35	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	AB	-
36	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	BB	-
37	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	AA	-
38	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	AA	-
39	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	AB	-
40	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	BB	-
41	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	BA	-
42	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	H	H	H	B ⁻ B ⁺	-
43	C ₆ H ₅ CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -		H	H	H	AA	-
44	C ₆ H ₅ CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -		H	H	H	BA	-
45	C ₆ H ₅ CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -		H	H	H	AB	-
46	C ₆ H ₅ CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -		H	H	H	BB	-
47	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃ O-C(O)	H	H	AA	-
48	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃ O-C(O)	H	H	AB	-
49	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃ O-C(O)	H	H	BA	-
50	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃ O-C(O)	H	H	BB	-
51	H	H	H	H	NC	H	H	AB	154,0
52	H	H	H	H	NC	H	H	AA	160,5
53	H	H	H	H	NC	H	H	BA	135,5
54	H	H	H	H	NC	H	H	BB	145,1
55	C ₆ H ₅ CH ₂	H	-CH=CH-CH=CH-	H		H	H	AA	-
56	C ₆ H ₅ CH ₂	H	-CH=CH-CH=CH-	H		H	H	AB	-
57	C ₆ H ₅ CH ₂	H	-CH=CH-CH=CH-	H		H	H	BA	-
58	C ₆ H ₅ CH ₂	H	-CH=CH-CH=CH-	H		H	H	BB	-
59	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃ O	H	H	AA	-
60	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃ O	H	H	AB	-
61	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃ O	H	H	BA	-
62	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃ O	H	H	BB	-
63*	H	H	H	H	Br	H	H	AA	196,0
64	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	AA	-
65	H	H	H	H	CH ₂ =CH- CH ₂ O	H	H	AB	123,8

Forb. nr.	R ¹	R ⁶	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁵	Iso-mer-form	Sm.-punkt °C
5 66	H	H	H	H	CH ₂ =CH- CH ₂ O	H	H	BA	123,8
67	H	H	H	H	CH ₂ =CH- CH ₂ O	H	H	AA	128,1
68	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	AB	-
69	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂ O	H	H	BA	-
10 70	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	H	AA	-
71	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃ S(O) ₂ - NH	H	H	BA	-
72	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	CH ₃ S(O) ₂ - NH	H	H	AA	-
15 73	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	H	AB	-

* : etandioatsalt (1:1)

Eksempel 23

En blanding av 3 deler (A*A*)- α,α' -[[(fenylmetyl)imino]bis-(metylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol] og 120 deler metanol ble hydrogenert ved vanlig og romtemperatur med 2 deler 10 %-ig palladium-på-trekull. Etter at den beregnede mengde hydrogen var tatt opp, ble katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet. Resten ble tatt opp i diklormetan. Den organiske fase ble vasket med en 10 %-ig natriumhydroksydoppløsning og med vann, tørket, filtrert og fordampet. Resten ble tørket i vakuum ved 80°C hvorved man oppnådde 1,2 deler tilsvarende 19% (A*A*)- α,α' -[iminobis-(metylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol]; smeltepunkt 130,8°C; $[\alpha]_{589} = +121,60^\circ$ (c = 1% CH₃OH) (forbindelse 74).

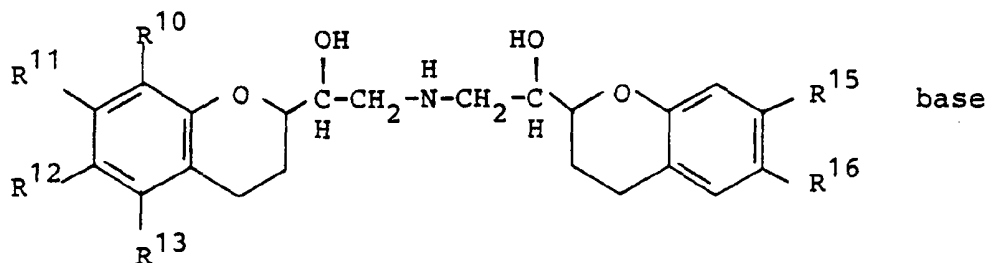


10

Forb. nr.	R ⁴	R ⁵	R ¹²	R ¹⁶	Isomer- form	Sm.- punkt °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1% i metanol)
75	H	H	H	H	BB	156,8	-
76	H	H	H	H	AB	148,1	-
77	H	H	H	H	AA	146,1	-
15 78	H	H	H	H	A ⁺ B ⁺	-	+12.5761°
79*	H	H	H	H	A ⁺ B ⁺	162,5	-
80	H	H	H	H	A ⁺ B ⁻	165,0	-
81*	H	H	H	H	A ⁺ B ⁻	162,8	-
82*	H	H	H	H	A ⁻ B ⁺	160,3	-
20 83*	H	H	H	H	A ⁻ B ⁻	163,4	-
84	H	H	F	F	AB	140,7	-
85	H	H	CH ₃	CH ₃	AB	139,8	-
86	CH ₃	CH ₃	H	H	AB	143,3	-
87	H	H	F	F	AA	139,4	-
21 88	H	H	H	H	A ⁺ A ⁻	159,0	-4.5963°
89	H	H	CH ₃	H	AB	143,6	-
90	H	H	CH ₃	H	AA	141,8	-
91	H	H	F	H	BA	138,2	-
92*	CH ₃	H	H	H	AA	176,5	-
31 93	H	H	CH ₃	H	BA	146,9	-
94	H	H	CH ₃ CONH	H	AB	175,5	-
95	H	H	CH ₃ CONH	H	BA	167,4	-
96	H	H	CH ₃ CONH	H	AA	172,1	-

35

* : etandioatsalt (1:1)



10

Forb. nr.	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁵	R ¹⁶	Iso-mer-form	Sm.-punkt i °C
97	H	CH ₃	H	H	H	H	AB	161,1
98	H	CH ₃	H	H	H	H	AA	153,7
99	H	CH ₃	H	H	H	H	BA	152,7
100	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	AB	168,3
101	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	BB	177,3
102	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	AA	168,3
103	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	AA	149,9
104	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	AB	165,8
105	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	BB	158,5
106	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	BA	166,3
107	H	H	H	H	H	H	A ⁻ A ⁻	140,7
108	H	H	H	H	H	H	B ⁻ B ⁺	173,0
109	H	H	H	H	H	H	B ⁻ B ⁻	161,5
110	-(CH ₂) ₄ ⁻		H	H	H	H	AA	148,7
111	-(CH ₂) ₄ ⁻		H	H	H	H	BA	152,7
112**	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	AA	229,6
113**	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	BB	224,5
114	-(CH ₂) ₄ ⁻		H	H	-(CH ₂) ₄ ⁻		BB	180,2
115	-(CH ₂) ₄ ⁻		H	H	H	H	AB	152,5
116	-(CH ₂) ₄ ⁻		H	H	H	H	BB	121,7
117	H	H	CH ₃ OC(O)	H	H	H	AA	123,9
118	H	H	CH ₃ OC(O)	H	H	H	AB	151,4
119	H	H	CH ₃ OC(O)	H	H	H	BA	145,2
120	H	H	CH ₃ OC(O)	H	H	H	BB	148,5
121	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	H	AA	142,9
122	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	H	AB	145,5
123	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	H	BA	156,8

15

20

25

30

35

Forb. nr.	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁵	R ¹⁶	Iso-mer-form	Sm.-punkt i °C
124	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	H	BB	147,8
125	H	H	CH ₃ O	H	H	H	AA	135,5
126	H	H	CH ₃ O	H	H	H	AB	133,2
127	H	H	CH ₃ O	H	H	H	BA	128,2
128	H	H	CH ₃ O	H	H	H	BB	133,9
129	H	H	H	H	H	H	B ⁺ B ⁺	165,5
130**	H	H	HO	H	H	H	A ⁺ A ⁺	238,7
131*	H	H	HO	H	H	H	AB	169,0
132***	H	H	HO	H	H	H	BA	201,8
133	H	H	HO	H	H	HO	AA	145,6
134	H	H	CH ₃ S(O) ₂ NH	H	H	H	BA	138,6
135	H	H	CH ₃ S(O) ₂ NH	H	H	H	AA	175,7

* : etandioatsalt (1:1) ** : hydrokloridsalt
 ** : hydrokloridsalt
 ***: etandioatsalt (1:1) monohydrat.

På tilsvarende måde ble det også fremstilt:

(A,A)- α,α -(iminobismetylen)bis[2,3-dihydro-2-benzofuran-metanol]; smeltepunkt 154,6°C (forbindelse 136);

(A,A)- α -[[acetyl[2-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)-2-hydroksyetyl]amino]metyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanolacetat(ester); smeltepunkt 152,9°C (forbindelse 137);

(A,A)- α -[[[2-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)-2-hydroksyetyl]amino]metyl]-3,4-dihydro-2-metyl-2H-1-benzopyran-2-metanoletandioat (1:1); smeltepunkt 178,8°C (forbindelse 138);

(A,A)- α,α' -(iminobismetylen)bis[3,4-dihydro-2-metyl-2H-1-benzopyran-2-metanol]hydroklorid-monohydrat; smeltepunkt 134,0°C (forbindelse 139); og

(A,B)- α -[[[2-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)-2-hydroksy-etyl]amino]metyl]-3,4-dihydro-2-metyl-2H-1-benzopyran-2-metanoletandioat (1:1)-monohydrat; smeltepunkt 166,1°C (forbindelse 140).

5

Eksempel 24

Til en omrørt blanding av 7,9 deler (A,A)- α,α' -[[[fenylmetyl]imino]bis(metylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol], 5,8 deler pyridin og 157,5 deler metylbenzen ble det dråpevis satt en oppløsning av 5,7 deler acetylklorid i 54 deler metylbenzen. Etter ferdig tilsetning ble omrøringen fortsatt i 4 timer ved tilbakeløpstemperatur. Etter avkjøling til romtemperatur ble det hele vasket med vann. Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og fordampet. Resten ble rensed ved HPLC over silikagel ved bruk av diklormetan:heksan i volumforholdet 60:40 som elueringsmiddel. Den første fraksjon ble samlet og elueringsmidlet ble fordampet hvorved man oppnådde 3,4 deler tilsvarende 36,7% (A,A)- α,α' -[[[fenylmetyl]imino]bismetylen]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol]diacetat(ester) som en rest (forbindelse 141).

10

15

20

Eksempel 25

Til en omrørt oppløsning av 1 del (A*A*)- α,α' -[imino-bis(metylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol] i 16 deler 2-propanol ble det dråpevis satt 8 deler 2-propanol mettet med hydrogenbromid. Produktet ble filtrert av og krystallisert fra 2-propanol. Produktet ble filtrert av og tørket hvorved man oppnådde 0,8 deler (A*A*)- α,α' -[iminobis(metylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol]-hydrobromid; smeltepunkt 236,5°C; $[\alpha]_{589} = +114,53^\circ$ (c = 1% CH₃OH) (forbindelse 142).

25

30

På tilsvarende måte ble det også fremstilt:

(A*A*)- α,α' -[iminobis(metylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metanol]hydroklorid; smeltepunkt 219,4°C; $[\alpha]_{589} = +125,44^\circ$ (c = 1% CH₃OH) (forbindelse 143).

35

Eksempel 26

Den brukbare β -adrenergisk reseptorblokkerende virkning for forbindelsene (I) er vist in vitro ved anvendelse av marsvin-høyre-forkammer-prøven og marsvin-tracheal-ringprøven som beskrevet nedenfor.

1. Marsvin høyre forkammer (β_1)

Spontant slagende høyre forkammer ble dissekert fra marsvin (400 \pm 50 g). En triangulær strimmel av atrium inkludert sinoatrialknuten ble skåret ut sammen med den bakre vena cava. Venen ble festet til en glassmuskelholder og den motsatte atrialmuskel ble forbundet med en Grass isometrisk transducer. Atria ble suspendert ved optimal forbelastning i en 100 ml Krebs-Henseleit-oppløsning inneholdende 2 g/l glukose ved 37,5°C og beluftet med 95% O₂ og 5% CO₂. Hjertehastigheten og sammentrekningskraften ble notert ved hjelp av en Grass FT03C isometrisk transducer. Utgangssignalene forsterket ved hjelp av en isometrisk transducer-forsterker (J.S.I.) via et kardiotachometer (J.S.I.) ble notert på en Honeywell XY-skriver.

Etter en stabiliseringsperiode på 45 minutter ble isoprenalin infusert i lineært synkende doser i en periode på 7 minutter. Dette ga en dose-relatert økning i hjertehastigheten (a). Etter utvasking av isoprenalin ble det tillatt en stabiliseringsperiode på 15 minutter. Et medikament ble så tilsatt til badvæsken i 30 minutter. Under denne inkuberingsperiode ble mulige direkte kronotropiske og inotropiske virkninger av medikamentet bestemt. Etter dette ble det laget en andre dose-responskurve for isoprenalin ved infusering i løpet av 10 minutter (b). Hellingen for økningen i hastigheten ble grafisk bedømt for hver periode med isoprenalintilsetning og forholdet b/a ble beregnet. Basert på oppløsningsmiddelforsøk ble et forhold på mindre enn 0,70 ansett som kriteriet på inhiberende virkning. ED₅₀-verdiene ble anslått grafisk.

2. Marsvin tracheal-ring (β_2)

Trachea ble dissekert fra marsvin (400 ± 50 g). Fire ringer med en bredde på ca. 8 mm ble skåret ut fra hver trachea. Kartilaginøse deler av tracheal-ringen ble montert horisontalt mellom to metallstaver hvorav den ene var forbundet med en organholder av glass og den andre forbundet med en Grass isometrisk transducer. Ved bruk av en slik teknikk er den glatte trachealmuskel optimalt suspendert, nemlig midt mellom de kartilaginøse deler. De preparerte ringer ble suspendert i et 100 ml's organkammer fylt med Tyrode-oppløsning, holdt ved 35°C og beluftet med 95% O_2 og 5% CO_2 . Det hele ble holdt ved en belastning på 1,5 g under forsøket. Spenningsforandringer som ble notert var således et uttrykk for sammentrekning eller avslapning. Etter en stabiliseringsperiode på 30 minutter ble kontraksjon indusert ved tilsetning av metakolin (1 $\mu\text{g/ml}$) til badet i en 10 minutters periode. Tilsetning av isoprenalin (0,08 $\mu\text{g/ml}$) i 4 minutter i nærvær av metakolin induserte en avslapning av tracheal-ringen. Denne prosedyre ble gjentatt to ganger før tilsetning av medikamentet (t-33'; t-19') og en gang 30 minutter etter tilsetning av medikamentet. Under inkuberingsperioden ble enhver direkte virkning av medikamentet målt. En 50% inhibering av agonist-indusert respons ble benyttet som kriterium på effektiviteten og ED_{50} -verdiene (med fidusielle grenser) ble bestemt ved "probit"-analyse.

Forholdet mellom ED_{50} -verdiene oppnådd henholdsvis i tracheal-ringprøven (β_2) og i høyre atrium-prøven (β_1) kan anses som en indeks for den kardioselektive virkning av det prøvede medikament. Typiske resultater oppnådd i de ovenfor angitte forsøk med et antall av forbindelsene med formel (I) er gitt i den følgende tabell I som kun er ment å illustrere oppfinnelsen.

Tabell I

Forb. nr.	ED ₅₀ -verdi i mg/l på marsvin- forkammer (β_1)	ED ₅₀ -verdi i mg/l på marsvin- trachea (β_2)	β_2/β_1	
5	75	0,0013	2,8	2,154
	76	0,00085	2,2	2,614
	77	0,00054	2,2	4,074
10	79	0,00019	2,5	13,157
	81	0,00016	0,63	3,938
	82	0,0025	>2,5	>1,000
	83	0,00046	>2,5	>5,435
	84	0,00063	>10	>15,873
15	85	0,00023	1,3	5,652
	86	0,0012	5,0	4,166
	87	0,0025	>10	>4,000
	74	0,00024	3,0	12,500
	88	0,0025	≥10	-
20	89	0,00043	8,9	20,698
	90	0,0004	≥10	≥25,000
	91	0,0008	5,0	6,250
	92	0,0004	5,0	12,500
	93	0,00016	2,2	13,750
25	94	≥0,0025	-	-
	95	0,00031	0,04	129
	96	0,0013	0,14	108
	97	0,00071	5,0	7,042
	98	0,0025	6,0	2,400
30	99	0,00063	≥10	≥15,873
	103	0,0025	>10	>4000
	104	0,0013	>2,5	>1923
	106	0,0025	>2,5	>1000
	110	0,0025	-	-
35	113	0,0025	-	-
	115	0,0025	-	-

Forb. nr.	ED ₅₀ -verdi i mg/l på marsvin- forkammer (β_1)	ED ₅₀ -verdi i mg/l på marsvin- trachea (β_2)	β_2/β_1
51	0,0025	>0,63	>252
63	<0,04	-	-
10	0,04	-	-
130	0,00031	0,31	1000
133	0,00063	-	-
138	0,01	>10	>1000
135	0,063	-	-
140	≤0,0025	-	-

5

10

15

20

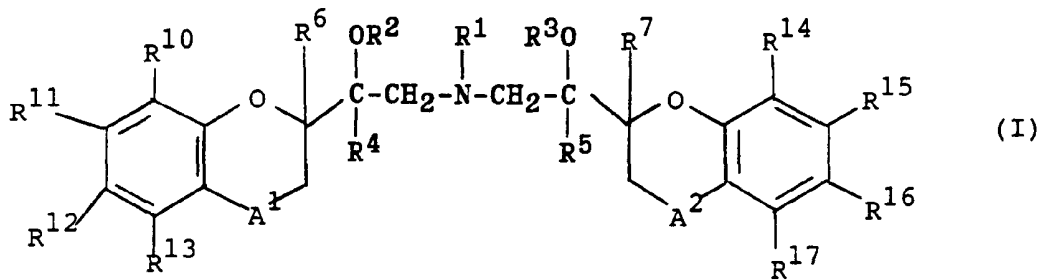
25

30

35

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formelen:



et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form derav, der

15 R^1 er hydrogen, fenylmetyl eller C_{1-4} -alkylkarbonyl;
 R^2 og R^3 hver uavhengig er hydrogen eller C_{1-4} -alkylkarbonyl;
 R^4 , R^5 , R^6 og R^7 hver uavhengig er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl;
 A^1 og A^2 hver uavhengig er en direkte binding eller $-CH_2-$;
 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} og R^{17} hver uavhengig er
 20 hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkyloksy, C_{2-6} -alkenyl-
 metoksy, hydroksy, cyano, fenylmetyloksy eller en rest med
 formelen



der

25 p og q hver uavhengig er 0 eller 1;
 X er $C=O$; eller SO_2 ; og
 L er C_{1-4} -alkyl; eller

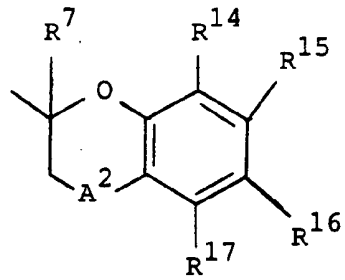
30 R^{10} og R^{11} sammen kan danne en bivalent rest $-(CH_2)_4$ eller
 $-CH=CH-CH=CH-$;

og, i det tilfellet R^{10} og R^{11} danner en bivalent rest $(CH_2)_4$
 kan også R^{14} og R^{15} sammen danne en rest $(CH_2)_4$; forutsatt at
 ikke mer enn to rester av R^{10} , R^{11} , R^{12} og R^{13} , og av R^{14} ,
 R^{15} , R^{16} og R^{17} representerer en rest med formel (a):

35 k a r a k t e r i s e r t v e d

a) N-alkylering av et amin med formelen

D² betyr en rest med formelen



5

10

15

20

25

30

35