



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5841/84	(51) Int.Cl.5	C 07 D 327/02
(22) Indleveringsdag: 07 dec 1984		C 07 D 411/06
(41) Alm. tilgængelig: 15 jun 1985		C 07 D 411/12
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 12 jul 1993		/(C 07 D 411/06,
(86) International ansøgning nr.: -		C 07 D 211:00,
(30) Prioritet: 14 dec 1983 WO PCT/JP83/00436	04 apr 1984 WO PCT/JP84/00168	C 07 D 327:00)
01 nov 1984 WO PCT/JP84/00526		(C 07 D 411/12,
		C 07 D 213:00,
		C 07 D 327:00)

(73) Patenthaver: \*TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.; 27, Doshomachi 2-chome; Higashi-ku; Osaka 541, JP

(72) Opfinder: Hirosada \*Sugihara; JP, Minoru \*Hirata; JP

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) 1,5-Benzoxatiepinderivater eller farmaceutisk acceptable salte deraf, samt farmaceutisk præparat indeholdende en sådan forbindelse

(56) Fremdragne publikationer

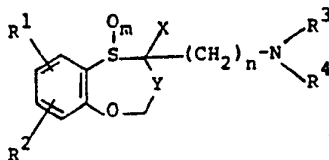
US pat. nr. 3306913, 3584002

(57) Sammendrag:

5841-84

1,5-Benzoxatiepinderivater eller salte deraf

-----  
Hidtil ukendte 1,5-benzoxatiepinderivater med form-  
len



I

hvor  $R^1$  og  $R^2$  uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, halogen, hydroxy, lavere alkyl eller lavere alkoxy;  $R^3$  og  $R^4$  uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, eventuelt substitueret lavere alkyl, eventuelt substitueret cykloalkyl eller eventuelt substitueret aralkyl, eller tilsammen danner en eventuelt substitueret ring sammen med det nabostil-  
lede nitrogenatom; X er hydrogen, eventuelt substitueret la-

fortsættes

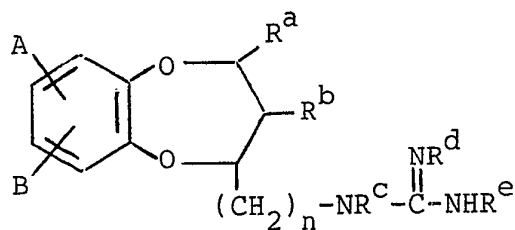
5841-84

vere alkyl, eventuelt substitueret aryl eller en karboxyl-  
gruppe som kan være forestret eller amideret; Y er  $>C=O$   
eller  $>CH-OR^5$ , hvor  $R^5$  er hydrogen, acyl eller eventuelt  
substitueret karbamoyl; m er et helt tal 0-2 og n helt tal  
1-6; og salte deraf udviser serotonin  $S_2$ -receptorblokeren-  
de virkning, kalciumantagonisme, virkning med hensyn til  
at lette cerebrale vasospasmer og til at forbedre nyrekreds-  
løbet, samt diuretiske og antithrombotiske virkninger, og  
forbindelserne er derfor værdifulde som profylaktiske og  
terapeutiske midler mod iskæmiske kardiopatier, thromboser,  
hypertension og cerebrale kredsløbsforstyrrelser.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 1,5-benzoxatiepinderivater med den i krav 1's kendetegnende del viste almene formel I, hvor  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y og n har de sammesteds angivne betydninger, eller farmaceutisk acceptable salte deraf. Opfindelsen angår tillige et farmaceutisk præparat der er ejendommeligt ved det i krav 3's kendetegnende del angivne.

Efter intensiv forskning for at tilvejebringe en forbindelse med specifik serotonin- $S_2$  receptorblokerende aktivitet lykkedes det opfinderne i nærværende sag at frembringe hidtil ukendte 1,5-benzoxatiepinderivater som ikke blot udviser glimrende serotonin- $S_2$  receptorblokerende aktivitet, men også kalciumantagonisme, virkning med hensyn til at lette eller afværge cerebrale vasospasmer og til at forbedre nyrecirkulation samt diuretisk og antithrombotisk aktivitet, og forbindelserne er nyttige som profylaktiske og terapeutiske midler mod iskæmiske kardiopatier såsom angina pectoris og myokardial infarkt, thrombose, hypertension og cerebrale kredsløbsforstyrrelser såsom cerebrale vasospasmer og forbigående iskæmiske anfald.

Inden en nærmere redegørelse for opfindelsen skal det nævnes at der fra USA-patentskrift nr. 3.306.913 kendes antihypertensivt virksomme 2-guanidinoalkyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepiner med den almene formel



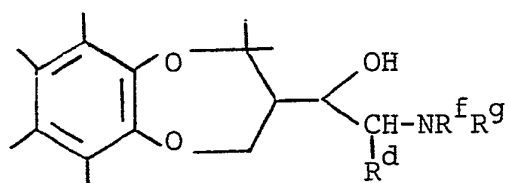
30

hvor A og B er H, Cl, Br, alkyl eller alkoxy og  $R^a$ - $R^e$  er H eller alkyl og n er et helt tal 0-4. Disse forbindelser afviger strukturelt væsentligt fra forbindelserne ifølge opfindelsen ved at have to oxygenatomer i stedet for et oxygenatom og et svovlatom i den syvleddede ring, ved at

35

have en lang nitrogenholdig sidekæde i stilling 2 og ved højst at have en alkylsubstituent i stilling 4. Man kan derfor ikke ud fra kendskabet til disse forbindelser slutte noget om egenskaberne af forbindelserne med formel I.

5 USA-patentskrift nr. 4.584.002 angår en fremgangsmåde til fremstilling af 3-oxo-benzodioxepiner, og det nævnes i skriftet at formålet med den deri omhandlede fremgangsmåde er at billiggøre de pågældende forbindelser til brug til fremstilling af bronkodilaterende 3,3-disubstituerede benzodioxepiner med strukturen



der kan være simpelt substitueret på benzenringen og i stilling 4, og hvor  $R^d$  har ovennævnte betydning og  $-NR^fR^g$  er en eventuelt mono- eller disubstitueret aminogruppe eller en nitrogenholdig heterocyklisk gruppe. Disse forbindelser adskiller sig således fra forbindelserne med formel I ved at have to oxygenatomer i den syvleddede ring, ved at den nitrogenholdige sidekæde står i stilling 3 og ved at have en anden virkning.

25 I den i krav 1 viste formel I kan et halogenatom  $R^1$  eller  $R^2$  fx være fluor, klor, brom eller jod.

En  $C_{1-4}$  alkylgruppe  $R^1$  kan fx være metyl, ætyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl eller tert-butyl, og en  $C_{1-4}$  alkoxygruppe  $R^1$  kan fx være metoxy, ætoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy eller tert-butoxy.

En  $C_{1-4}$  alkylgruppe repræsenteret af  $R^3$  indbefatter metyl, ætyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl og tert-butyl.

35 En dialkoxysubstitueret fenylalkylgruppe  $R^4$  kan fx være en 2-(3,4-dimetoxyfenyl)-ætyl eller 3,4-dimetoxybenzyl.

En  $C_{1-4}$  alkoxykarbonylgruppe X kan fx være metoxykarbonyl, ætoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, isobutoxykarbonyl, sec-butoxykarbonyl eller tert-butoxykarbonyl.

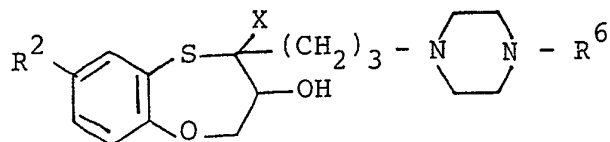
5 En  $C_{1-6}$  alkanoylgruppe  $R^5$  i en gruppe Y med formlen  $>CH-OR^5$  kan fx være acetyl, propionyl, butyryl, valeryl eller pivaloyl.

Gruppen  $-(CH_2)_n-$  i formel I er fx metylen, ætylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen eller hexametylen  
10 alt i afhængighed af værdien af n. Blandt disse grupper foretrækkes trimetylen.

Farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne med formel I er fx salte med uorganiske syrer, fx hydroklorider, hydrobromider, sulfater, nitrater eller fosfater, og  
15 salte med organiske syrer såsom acetater, tartrater, citrater, fumarater, maleater, toluensulfonater eller metansulfonater.

Foretrukne forbindelser med formel I er sådanne med formelen

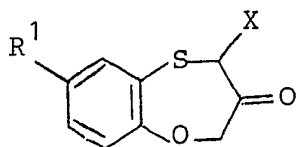
20



25 hvor  $R^6$  er en fenylgruppe der eventuelt er substitueret med et halogenatom eller en  $C_{1-4}$  alkoxygruppe,  $R^2$  er  $C_{1-4}$  alkoxy og X er  $C_{1-4}$  alkoxykarbonyl, samt farmaceutisk acceptable salte deraf.

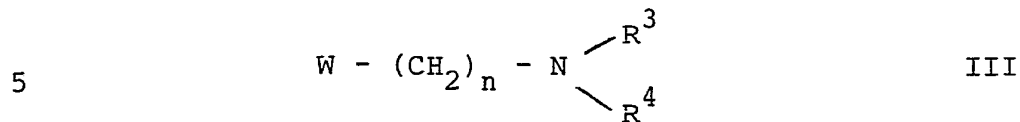
Forbindelser med formel I ifølge opfindelsen kan  
30 fx fremstilles ved at man underkaster en forbindelse med den almene formel

35



II

hvor  $R^1$  og X har de i krav 1 angivne betydninger, og en forbindelse med den almene formel



10 hvor  $n$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har de i krav 1 angivne betydninger og W er et halogenatom eller en gruppe med formlen  $R-SO_2-O-$ , hvor R betegner  $C_{1-4}$  alkyl, fenyl eller p-tolyl, en kondensationsreaktion, en kondensationsreaktion og derefter en reduktionsreaktion, eller en kondensationsreaktion og derefter en reduktionsreaktion efterfulgt af en alkanoyleringsreaktion.

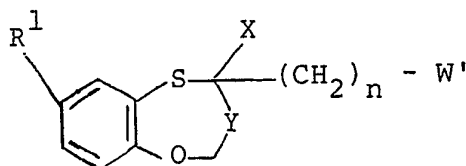
15 Den nævnte kondensationsreaktion udføres normalt i nærværelse af en base. Basen kan fx være en uorganisk base såsom kaliumkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, natriummetoxyd, natriumhydrid eller litiumdiisopropylamid, eller en organisk amin såsom triætylamin, pyridin eller 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen. I dette  
20 tilfælde kan man med fordel lade reaktionen forløbe ved fx at bruge natriumjodid eller kaliumjodid eller lignende forbindelse som katalysator. Denne reaktion kan normalt udføres i et organisk opløsningsmiddel, fx acetone, 2-butanon, acetonitril, N,N-dimetylformamid, metylenklorid, benzen,  
25 toluen, tetrahydrofuran eller dioxan, ved en reaktionstemperatur i området fra  $-20^{\circ}C$  til  $+150^{\circ}C$ , fortrinsvis ved  $20-120^{\circ}C$ .

30 Som midler til reduktion af forbindelsen I hvor Y er  $>C=O$ , vundet ved kondensationsreaktionen, kan nævnes reaktionsbetingelser for reduktion med en metalhydridforbindelse såsom litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, litiumcyanborhydrid, natriumborhydrid, natriumcyanborhydrid eller tri-t-butoxylitiumaluminiumhydrid; reduktion  
35 med fx metallisk natrium eller metallisk magnesium

og alkoholer; katalytisk reduktion under anvendelse af et metal såsom platin, palladium eller rhodium eller en blanding deraf med en vilkårlig bærer som katalysator; reduktion med et metal såsom jern eller zink og en syre såsom saltsyre eller eddikesyre; elektrolytisk reduktion; 5 reduktion med et reducerende enzym; reduktion med en borhydridforbindelse såsom diboran eller en kompleksforbindelse af en borhydridforbindelse og en amin såsom borantrimethylamin. En sådan reaktion udføres normalt i nærværelse af vand eller et organisk opløsningsmiddel (fx metanol, 10 ætanol, ætylæter, dioxan, metylenklorid, kloroform, benzen, toluen, eddikesyre, dimetylformamid eller dimetylacetamid), og reaktionstemperaturen varierer med det anvendte reduktionsmiddel men er i almindelighed fortrinsvis i området fra  $-20^{\circ}\text{C}$  til  $+100^{\circ}\text{C}$ . 15

En alkanoyleringsreaktion efter kondensationen og reduktionen kan udføres ved hjælp af sædvanlige midler til alkanoylering af alkoholderivater. En sådan reaktion kan fx gennemføres ved omsætning med et reaktivt derivat (fx syreanhydrid eller syrehalogenid) af en organisk syre svarende 20 til  $\text{R}^5$  i nærværelse af en organisk amin såsom pyridin, triætylamin eller N,N-dimetylanilin, eller en uorganisk base såsom natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller natriumhydrogenkarbonat. Ovennævnte reaktion udføres normalt i et organisk opløsningsmiddel (fx metanol, ætanol, ætylæter, 25 dioxan, metylenklorid, toluen, dimetylformamid eller pyridin) og reaktionstemperaturen er i almindelighed fortrinsvis i området fra  $-20^{\circ}\text{C}$  til  $+100^{\circ}\text{C}$ .

En forbindelse med formel I ifølge opfindelsen kan 30 også vindes fx ved at man omsætter en forbindelse med formelen

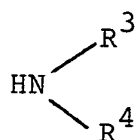


IV

35

hvor  $R^1$ , X, n og Y har de i krav 1 angivne betydninger, W' er halogen eller en gruppe med formelen  $R'-SO_2-O-$ , hvor  $R'$  betegner  $C_{1-4}$  alkyl, fenyl eller p-tolyl, med et aminderivat med formelen

5



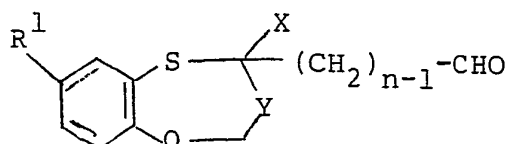
V

10 hvor  $R^3$  og  $R^4$  har de i krav 1 angivne betydninger. Omsætningen af forbindelsen IV med aminderivatet V kan udføres i et passende opløsningsmiddel (fx metanol, ætanol, dioxan, acetonitril, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, metylenklorid, dimetylsulfoxyd eller en vilkårlig opløsningsmiddelblanding 15 deraf). Reaktionstemperaturen er fortrinsvis i området fra  $0^\circ\text{C}$  til  $+150^\circ\text{C}$ , og for at forøge reaktionshastigheden kan der tilsættes en organisk base såsom triætylamin, pyridin eller N,N-dimetylamin, eller en uorganisk base såsom kaliumkarbonat, natriumkarbonat eller natriumhydrogenkarbonat, 20 som katalysator.

Efter den netop beskrevne reaktion kan en dannet forbindelse med formel I, hvor Y betegner  $>\text{C}=\text{O}$ , underkastes en alkanoyleringsreaktion efter den foran beskrevne reduktionsmetode eller en reduktionsreaktion for at omdanne produktet til en forbindelse med formel I, hvor Y betegner 25  $>\text{CH}-\text{OR}^5$  hvor  $R^5$  har den i krav 1 angivne betydning.

En forbindelse I ifølge opfindelsen kan også fremstilles fx ved at man lader en forbindelse med formlen

30



VI

hvor  $R^1$ , X, Y og n har de i krav 1 angivne betydninger, 35 undergå kondensation med en forbindelse V under reductive betingelser.



Sådanne reductive forbindelser indbefatter reaktionsbetingelser for katalytisk reduktion under anvendelse af et metal såsom platin, palladium, Raney-nikkel eller rhodium eller en blanding deraf med en vilkårlig bærer som katalysator; re-

5 duktion med en metalhydridforbindelse såsom litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, litiumcyanborhydrid, natriumborhydrid eller natriumcyanborhydrid; reduktion med fx metallisk natrium eller metallisk magnesium og alkoholer; reduktion med et metal såsom jern eller zink og en syre

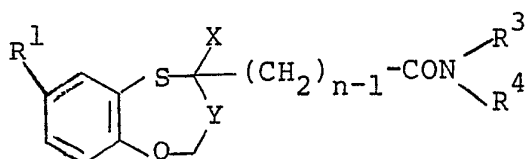
10 såsom saltsyre eller eddikesyre; elektrolytisk reduktion; reduktion med et reducerende enzym, og så fremdeles. Den nævnte reaktion udføres normalt i nærværelse af vand eller et organisk opløsningsmiddel, fx metanol, ætanol, ætylæter, dioxan, metylenklorid, kloroform, benzen, tolu-

15 en, eddikesyre, dimetylformamid, dimetylsulfoxyd), og reaktionstemperaturen varierer med det anvendte reduktionsmiddel og er i almindelighed fortrinsvis i området mellem  $-20^{\circ}\text{C}$  og  $+100^{\circ}\text{C}$ . Denne reaktion kan gennemføres ved atmosfæretryk for på tilfredsstillende måde at opnå det ønskede

20 mål, men kan også udføres under tryk eller under nedsat tryk alt efter omstændighederne.

Desuden kan en forbindelse I ifølge opfindelsen fremstilles fx ved at man underkaster en forbindelse med form-

25 len



VII

30 hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , X, Y og n har de i krav 1 angivne betydninger, en reaktion til reduktion af amidgruppen. Denne reduktionsreaktion kan udføres ved hjælp af reduktionsmidler såsom reduktion med litiumaluminiumhydrid, natrium-

35 dihydro-bis-[2-metoxyætoxy]-aluminat, natrium-acetoxborhydrid, aluminiumhydrid, diboran eller alkylboran. Denne reaktion udføres normalt i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel, fx ætylæter, tetrahydrofuran, dioxan, toluen eller benzen), og reaktionstemperaturen varierer med

det anvendte reduktionsmiddel og ligger i almindelighed fortrinsvis i området fra  $-20^{\circ}\text{C}$  til  $+120^{\circ}\text{C}$ . I en forbindelse med formel VII, hvor X er en  $\text{C}_{1-4}$  alkoxykarbonylgruppe og Y en gruppe  $>\text{C}=\text{O}$ , kan ved denne reduktionsreaktion disse funktionelle grupper reduceres samtidig.

Den således vundne forbindelse med formel I ifølge opfindelsen kan isoleres fra reaktionsblandingen ved anvendelse af konventionelle separations- og rensningsmetoder som fx ekstraktion, koncentration, neutralisation, filtration, omkrystallisation, søjlekromatografering og tyndlagskromatografering.

I tilfælde af en forbindelse med formel I, hvor Y er  $>\text{CH}-\text{OR}^5$ , eksisterer der mindst to stereoisomerer. Disse enkelte isomerer og blandinger deraf falder selv inden for opfindelsens rammer, og sådanne isomerer kan om ønsket også fremstilles individuelt. Fx kan en enkelt optisk isomer af forbindelsen I vindes ved at man udfører den pågældende reaktion under anvendelse af en enkelt isomer af udgangsforbindelsen IV eller VI. Når produktet er en blanding af to eller flere isomerer kan det adskilles i de enkelte isomerer ved sædvanlig adskillelseteknik som fx en adskillelseteknik der består i at danne salte med optiske aktive syrer (fx kamfersulfonsyre, vinsyre, dibenzoylvinsyre eller æblesyre) eller ved diverse kromatografiteknikker og fraktioneret omkrystallisation.

Forbindelserne ifølge opfindelsen, altså 1,5-benzoxatiepinderivaterne med den almene formel I, udviser specifik serotonin  $\text{S}_2$  receptorblokerende virkning, kalciumentagonisme, virkning til lettelse af cerebrale vasospasmer og til forbedring af nyrecirkulationen, diuretisk og antithrombotisk virkning hos dyr, navnlig pattedyr (fx mennesker, grise, hunde, katte, kaniner, marsvin, rotter) og er fx nyttige som lægemidler til forebyggelse og behandling af iskæmiske kardiopatier såsom angina pectoris og myokardial infarkt, thrombose, hypertension og cerebrale cirkulationsforstyrrelser såsom cerebrale vasospasmer og forbigående iskæmiske anfald.

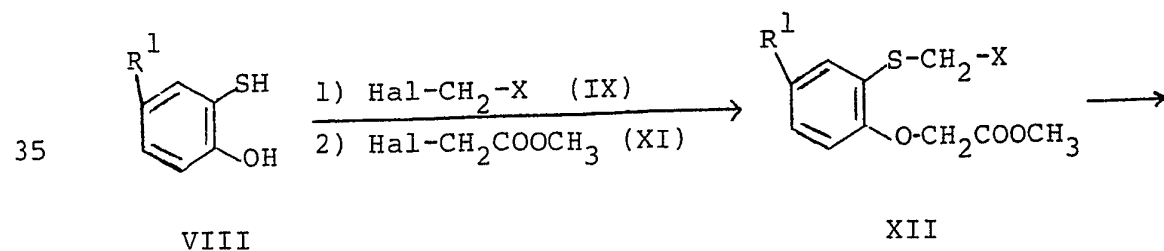
Forbindelserne ifølge opfindelsen har lav toxicitet, absorberes godt efter oral indgift og er højstabile, og når de bruges som lægemidler af angiven art kan de derfor indgives sikkert oralt eller parenteralt, for sig selv alene eller i blanding med passende farmaceutisk acceptable bærere, excipienter eller fortyndingsmidler i forskellige farmaceutiske præparatformer såsom pulvere, granuler, tabletter, kapsler eller injicerbare opløsninger. Mens dosisstørrelserne varierer i afhængighed af den sygdomstilstand der skal behandles såvel som indgiftvejen, kan det nævnes at man i tilfælde af indgift til voksne mennesker med henblik på behandling af iskæmiske kardiopatier eller hypertension hensigtsmæssigt kan indgive forbindelserne oralt i en enkelt dosis på normalt omkring 0,1-10 mg/kg, fortrinsvis ca. 0,3-3 mg/kg, eller intravenøst i en enkelt-dosis på ca. 0,003-0,1 mg/kg, fortrinsvis ca. 0,01-0,1 mg/kg, ca. 1-3 gange om dagen alt efter tilstanden.

Ved indgift hos voksne mennesker med henblik på behandling af cerebrale kredsløbsforstyrrelser kan forbindelserne fx indgives hensigtsmæssigt oralt i en enkeltdosis på normalt 0,1-50 mg/kg, fortrinsvis omkring 0,3-30 mg/kg, eller intravenøst i en enkeltdosis på omkring 0,003-10 mg/kg, fortrinsvis ca. 0,01-1 mg/kg, ca. 1-3 gange om dagen alt efter tilstanden.

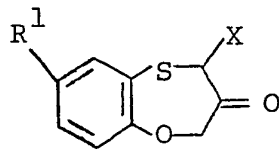
Udgangsforbindelserne med formlerne II, IV, VI og VII kan fx fremstilles ved de metoder der er belyst i de efterfølgende reaktionsskemaer.

(i) Forbindelser med formlen II

a) I tilfælde hvor X er en alkoxykarbonylgruppe:



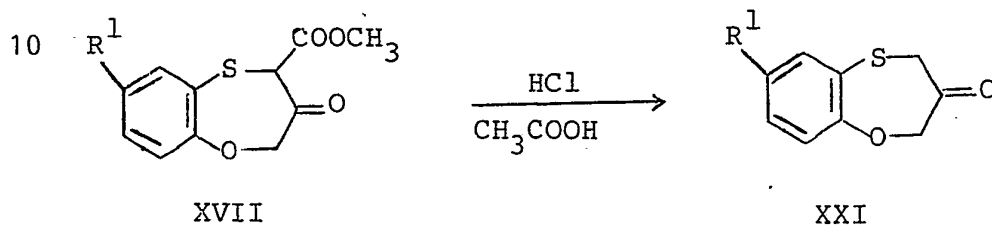
10



5

XIV

b) I tilfælde af at X er hydrogen:



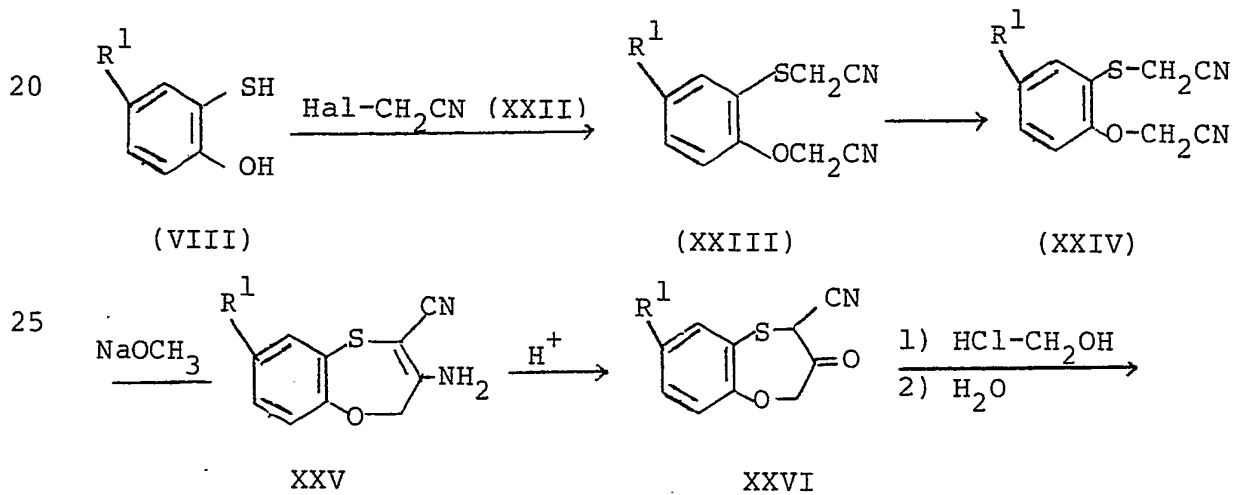
10

XVII

XXI

15

Den som udgangsmateriale anvendte forbindelse med formelen XVII kan fremstilles som følger:



20

(VIII)

(XXIII)

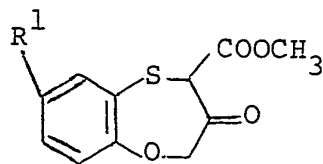
(XXIV)

25

XXV

XXVI

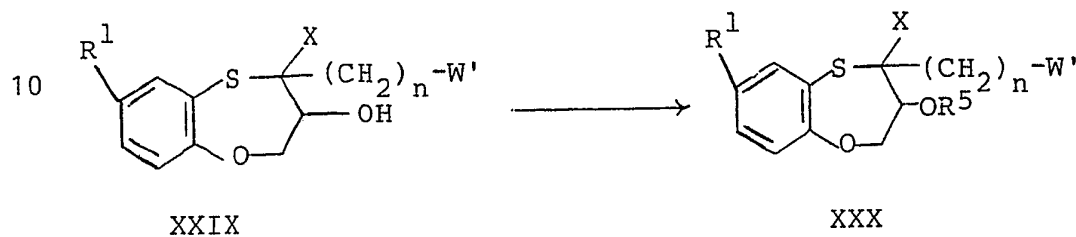
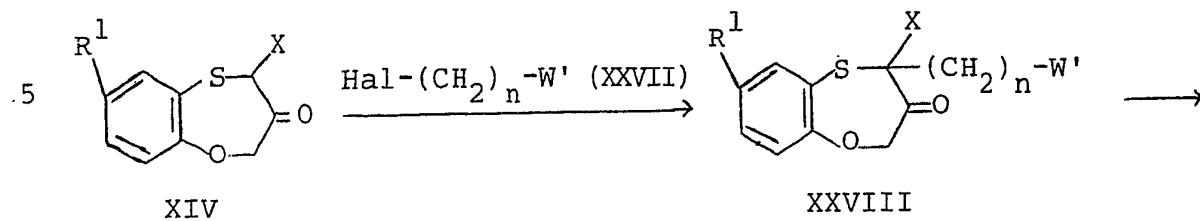
30



XVII

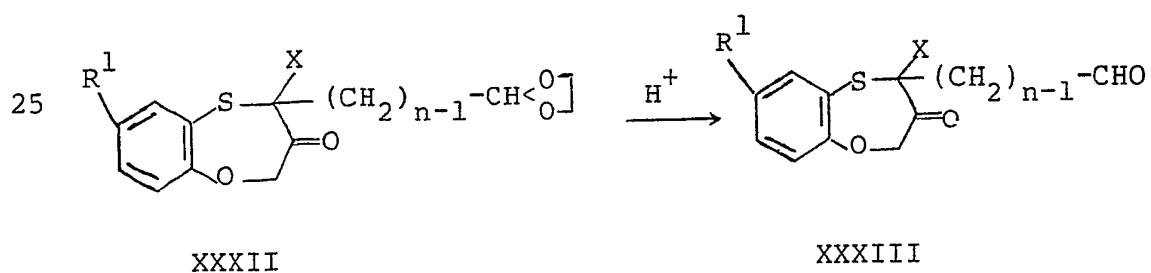
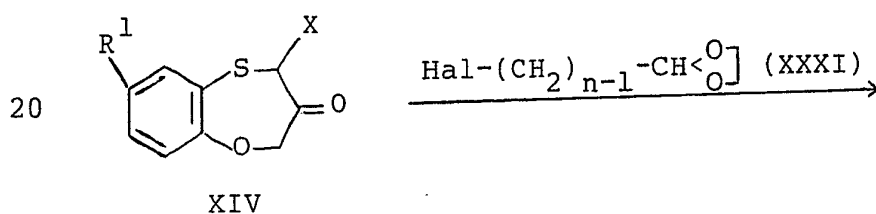
35

(ii) forbindelser med formlen IV

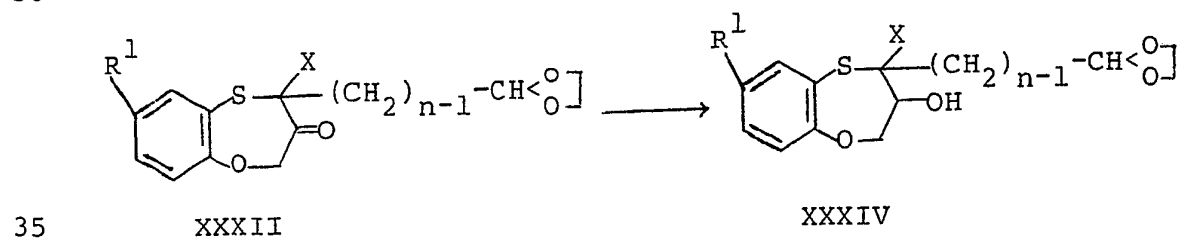


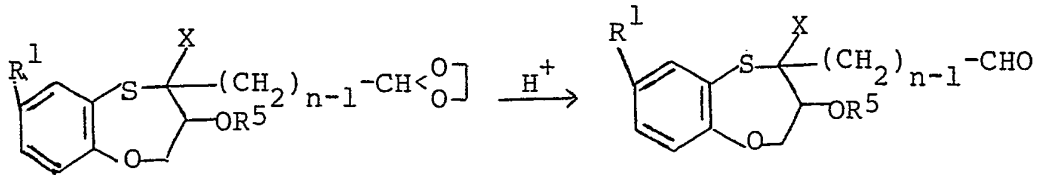
15

(iii) forbindelser med formlen VI



30



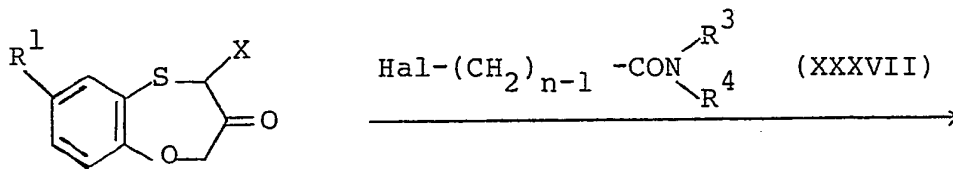


5

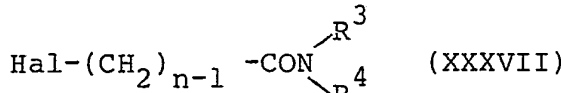
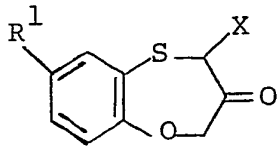
XXXV

XXXVI

(iv) forbindelser med formlen VII

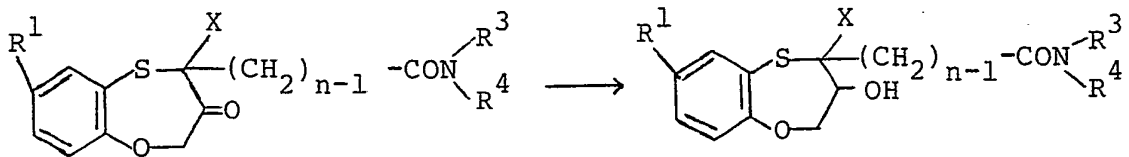


10



15

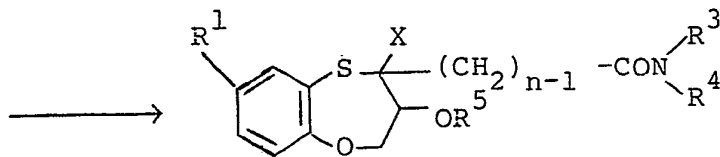
XIV



20

XXXVII

XXXIX



25

XL

30 I de foranstående reaktionsskemaer betegner Hal ha-  
 logen, fx brom eller klor, mens X, undtagen i (i), R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>,  
 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> og n har de i krav 1 angivne betydninger og W' har  
 den ovenfor angivne betydning.

35 I tilfælde hvor der fremstilles en forbindelse med  
 formel II, hvor X er en alkoxykarbonylgruppe  
 kan forbindelsen XII vindes ved at man omsætter forbindel-  
 sen VIII, der anvendes som udgangsforbindelse, med forbin-  
 delsen IX i et passende organisk opløsningsmiddel (fx ace-

tone, acetonitril, benzen, toluen, metylenklorid eller N,N-dimetylformamid) efterfulgt af omsætning med forbindelsen XI. Denne reaktion udføres normalt fortrinsvis ved at man lader en base såsom kaliumkarbonat eller natriumhydrogenkarbonat være til stede i systemet med henblik på at forøge reaktionshastigheden, og reaktionstemperaturen ligger normalt fortrinsvis i området mellem 0°C og +120°C.

Ringslutningsreaktionen til frembringelse af forbindelsen XIV ud fra forbindelsen XII udføres normalt i et organisk opløsningsmiddel (fx N,N-dimetylformamid, acetonitril, metanol eller dimetylsulfoxyd), og får med fordel lov til at skride frem i nærværelse af en base (fx natriummetoxyd, natriumætoxyd, kalium-t-butoxyd eller natriumhydrid). Reaktionstemperaturen er normalt fortrinsvis i området mellem -20 og +100°C. I tilfælde hvor forbindelsen XIV vindes i form af et alkalimetalsalt ved den ovennævnte reaktion kan en sådan forbindelse neutraliseres med fx eddikesyre, saltsyre eller svovlsyre, og forbindelsen XIV kan isoleres ved konventionelle metoder.

Under fremstilling af en forbindelse med formel II, hvor X er hydrogen, kan man eventuelt opvarme en forbindelse XVII i et passende organisk opløsningsmiddel (fx dimetylsulfoxyd, N,N-dimetylformamid eller N,N-dimetylacetamid) i nærværelse af et salt (fx natriumklorid, litiumklorid, kalciumklorid eller natriumbromid) ved en temperatur i området fra +50°C til +160°C i overensstemmelse med sædvanlige reaktioner til fjernelse af estergrupper. Herved kan man vinde forbindelsen XXI.

En forbindelse XVII kan fremstilles ved at man omsætter en forbindelse VIII med forbindelsen XXII, derpå oxyderer svovlatomet til dannelse af forbindelsen XXIV om ønsket, underkaster den den samme ringslutningsreaktion som den ovennævnte reaktion og endvidere underkaster den resulterende forbindelse XXV en sædvanlig hydrolysereaktion.

Reaktionen mellem forbindelserne XIV og XXVII kan udføres i et passende organisk opløsningsmiddel (fx acetone, 2-butanon, acetonitril, N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoxyd, benzen, toluen eller tetrahydrofuran) under sam-

tidig tilstedeværelse af en base (fx natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, natriumhydrid, natriummetoxyd, triætylamin eller pyridin). I et sådant tilfælde kan man lade reaktionen forløbe glat ved tilsætning af en jodforbindelse såsom kaliumjodid eller natriumjodid som katalysator. Reaktionen udføres normalt fortrinsvis ved en temperatur i området fra  $-20^{\circ}\text{C}$  til  $+150^{\circ}\text{C}$ .

Forbindelsen XXIX kan vindes ved at man underkaster forbindelsen XXVIII en reduktionsreaktion. Som denne reduktionsreaktion kan nævnes reaktionsbetingelser med reduktion med en metalhydridforbindelse såsom litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, litiumcyanborhydrid, natriumborhydrid, natriumcyanborhydrid eller tri-*t*-butoxylitiumaluminiumhydrid; reduktion med fx metallisk natrium eller metallisk magnesium sammen med alkoholer; katalytisk reduktion under anvendelse af et metal såsom platin, palladium eller rhodium eller en blanding deraf med en vilkårlig bærer som katalysator; reduktion med et metal såsom jern og zink og en syre såsom saltsyre og eddikesyre; elektrolytisk reduktion; reduktion med et reducerende enzym; reduktion med en borhydridforbindelse såsom diboran, eller en kompleks forbindelse af en borhydridforbindelse og en amin såsom boran-trimetylamin og så fremdeles. Denne reaktion udføres normalt i nærværelse af vand eller et organisk opløsningsmiddel (fx metanol, ætanol, ætylæter, dioxan, metylenklorid, kloroform, benzen, toluen, eddikesyre, dimetylformamid eller dimetylacetamid), og reaktionstemperaturen varierer med det anvendte reduktionsmiddel og ligger almindeligvis fortrinsvis i området fra  $-20^{\circ}\text{C}$  til  $+100^{\circ}\text{C}$ .

Reaktionen XXIX  $\rightarrow$  XXX kan udføres under anvendelse af sædvanlige midler til alkanoyleringsreaktioner på alkoholderivater. Sådanne alkanoyleringsreaktioner kan gennemføres ved at man fx omsætter et reaktivt derivat (fx syreanhydrid eller syrehalogenid) af en organisk syre svarende til  $\text{R}^5$  med forbindelsen XXIX i nærværelse af en organisk base (fx pyridin, triætylamin eller *N,N*-dimetylanilin).



Ovennævnte reaktion udføres normalt i et organisk opløsningsmiddel (fx metanol, ætanol, ætylæter, dioxan, metylenklorid, toluen, dimetylformamid eller pyridin), og fortrinsvis ligger reaktionstemperaturen som regel i området fra  $-20^{\circ}\text{C}$  til  $+100^{\circ}\text{C}$ . Karbamoyleringsreaktionen kan fx udføres ved at man omsætter et alkoholderivat XXIX, som vundet ved reduktionsreaktionen, med et isocyanatderivat (fx metylisocyanat, ætylisocyanat, fenylisocyanat eller p-klorfenylisocyanat). Denne reaktion udføres normalt i et passende organisk opløsningsmiddel (fx metanol, ætanol, acetonitril, dioxan, tetrahydrofuran, metylenklorid, kloroform, toluen eller N,N-dimetylformamid), og fortrinsvis er reaktionstemperaturen som regel i området fra  $-20^{\circ}\text{C}$  til  $+150^{\circ}\text{C}$ .

Omsætningen af forbindelsen XIV med forbindelsen XXXI kan udføres på samme måde som reaktionen mellem forbindelserne XIV og XXVII. Forbindelsen XXXIII kan vindes ved at man hydrolyserer forbindelsen XXXII med en fortyndet mineralsyre (fx saltsyre eller svovlsyre). Forbindelsen XXXIV kan vindes ved at man underkaster forbindelsen XXXII samme reduktionsreduktion som reduktionsreaktionen XXVIII  $\rightarrow$  XXIX, og omsætningen XXXIV  $\rightarrow$  XXXV kan udføres på samme måde som reaktionen XXIX  $\rightarrow$  XXX. Forbindelsen XXXVI kan vindes ved at man underkaster forbindelsen XXXV samme reaktion som reaktionen XXXII  $\rightarrow$  XXXIII.

Reaktionen mellem forbindelserne XIV og XXXVII kan udføres på samme måde som omsætningen af forbindelsen XIV med forbindelsen XXVII. Reaktionen XXXVIII  $\rightarrow$  XXXIX kan udføres på samme måde som reaktionen XXVIII  $\rightarrow$  XXIX, mens omsætningen XXXIX  $\rightarrow$  XL kan udføres på samme måde omsætningen XXIX  $\rightarrow$  XXX.

I de ovenfor beskrevne processer til fremstilling af forbindelsen I og mellemprodukter derfor kan de forbindelser der indgår i reaktionerne bruges i form af salte såsom uorganiske salte, eksemplificeret ved hydroklorider, hydrobromider, sulfater, nitrater og fosfater, organiske syresalte eksemplificeret ved acetater, tartrater, citrater, fumarater, maleater, toluensulfonater og metansulfonater,



## Referenceeksempel 3

60 g 2-merkupto-4-metoxifyenol og 67 g kloracetonitril opløses i 600 ml acetone og der sættes 125 g vandfrit kaliumkarbonat til opløsningen ved stuetemperatur og under omrøring under en nitrogengasstrøm, efterfulgt af omrøring ved stuetemperatur i 3 timer og derefter af opvarmning under tilbagesvaling i 5 timer. Efter afkøling af reaktionsblandingen frafiltreres det uorganiske stof og filtratet koncentrerer under nedsat tryk. Remanensen omkrystalliseres fra ætanol og giver farveløse prismer af 2-cyanometylio-4-metoxifyenoxyacetonitril. Udbytte 65 g, smp. 53-54°C.

Beregnet for $C_{11}H_{10}N_2O_2S$ :	C 56,39	H 4,30	N 11,96
Fundet:	C 56,57	H 4,32	N 11,78%

## Referenceeksempel 4

30 g 2-cyanometylio-4-metoxifyenoxyacetonitril opløses i 120 ml N,N-dimetylformamid og der sættes dråbevis og under omrøring 30 g 28% natriummetoxyd til opløsningen under isafkøling og under en nitrogengasstrøm, efterfulgt af omrøring i 2 timer. Reaktionsblandingen udhældes i iskoldt vand indeholdende 12 g eddikesyre og bundfaldet opsamles ved filtrering, vaskes med vand og omkrystalliseres fra kloroform til frembringelse af farveløse prismer af 3-amino-7-metoxy-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karbonitril. Udbytte 19,5 g, smp. 203-205°C.

## Referenceeksempel 5

6,0 g 3-amino-7-metoxy-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karbonitril suspenderes i 60 ml ætanol og der sættes 18 ml koncentreret saltsyre til suspensionen, efterfulgt af omrøring ved 80-90°C i 30 minutter. Efter at reaktionsblandingen er afkølet frafiltreres ammoniumkloridet, der udskiller sig, og filtratet koncentrerer under nedsat tryk. Remanensen om-

krystalliseres fra ætylacetat/hexan og giver farveløse prismen af 7-metoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karbonitril. Udbytte 5,1 g, smp. 132-133°C.

	Beregnet for C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S:	C 56,16	H 3,86	N 5,95
5	Fundet:	C 56,08	H 3,79	N 5,85%

Referenceeksempel 6  
-----

15 g 7-metoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karbonitril opløses i 200 ml metanol og opløsningen mættes med tørret hydrogenklorid, hvorefter den får lov til at henstå ved stuetemperatur i 4 dage. Der sættes 10 ml vand til reaktionsopløsningen og blandingen får lov til at henstå natten over og koncentrerer under nedsat tryk. Remanensen renses ved søjlekromatografering på silikagel (elueringsmiddel kloroform) til frembringelse af 6,0 g metyl-7-metoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat som vundet i referenceeksempel 2, samtidig med at der genvindes 6,0 g af udgangsmaterialet.

20 Referenceeksempel 7  
-----

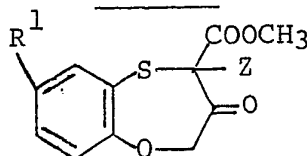
En blanding af 2,0 g metyl-7-metoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat, 1,96 g 1-kloracetyl-4-fenylpiperazin, 0,6 g kaliumjodid, 1,24 g vandfrit kaliumkarbonat og 30 ml metylætylketon opvarmes under tilbagevaling i 30 minutter under omrøring. Det uorganiske stof frafiltreres og filtratet koncentrerer under nedsat tryk. Den resulterende remanens opløses i ætylacetat og opløsningen vaskes med vand og tørres, efterfulgt af koncentrerer ved afdampning af opløsningsmidlet under nedsat tryk. Remanensen renses ved søjlekromatografering på silikagel (elueringsmiddel: hexan/ætylacetat 2:1 → 1:1), efterfulgt af omkrystallisation fra ætylacetat/hexan til frembringelse af 2,1 g farveløse krystaller af metyl-7-metoxy-3-oxo-4-[2-oxo-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)-ætyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat med smp. 146-148°C. IR-spektrum (KBr): 1740, 1640 cm<sup>-1</sup>. NMR-spek-

trum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4,78 ppm (2H, dobbelt dublet,  $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{CO-}$ ).  
 Beregnet for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ : C 61,26 H 5,57 N 5,95  
 Fundet: C 61,40 H 5,60 N 5,90%

### 5 Referenceeksempler 8-17

På samme måde som beskrevet i referenceeksempel 7 lader man metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatienpin-4-karboxylatderivater undergå kondensation med halogenider til dannelse af de i nedenstående tabel 1 viste forbindelser.

Tabel 1



15

Reference-eksempel	$\text{R}^1$	Z	Smp., °C
8	7- $\text{CH}_3\text{O}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{matrix}$	109-110
20 9	7- $\text{CH}_3\text{O}$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	olieagtigt materiale
10	7- $\text{CH}_3\text{O}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{-Br}$	"
11	7- $\text{CH}_3\text{O}$	$-(\text{CH}_2)_4\text{-Br}$	"
12	7- $\text{CH}_3\text{O}$	$-(\text{CH}_2)_5\text{-Br}$	"
25 13	7- $\text{CH}_3\text{O}$	$-(\text{CH}_2)_6\text{-Br}$	"
14	7- $\text{CH}_3\text{O}$	$-\text{CH}_2$	"
15	7- $\text{CH}_3\text{O}$	$-\text{CH}_3$	"
16	7- $\text{CH}_3\text{O}$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	"
30 17	7- $\text{CH}_3\text{O}$	$-(\text{CH}_2)_4$	78-81

35

## Referenceeksempel 18

-----

1,0 g metyl-4-diætylkarbamoylmetyl-7-metoxo-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat, som vundet  
 5 i referenceeksempel 9, suspenderes i 15 ml metanol og der sættes portionsvis 0,2 g natriumborhydrid til suspensionen under isafkøling og omrøring. Når den plet som svarer til udgangsmaterialet forsvinder på TLC-kromatogrammet koncentrerer blandingen under nedsat tryk og der sættes vand til  
 10 remanensen, efterfulgt af ekstraktion med ætylacetat. De organiske lag forenes, vaskes med vand og tørres og opløsningsmidlet afdampes under nedsat tryk. Den resulterende remanens fraskilles og renses ved søjlekromatografering på silikagel (elueringsmiddel hexan/ætylacetat 1:1), fra  
 15 det første eluat vindes der 0,117 g farveløse nåle af metyl-trans-4-diætylkarbamoylmetyl-3-hydroxy-7-metoxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat med smp. 120-123°C (efter omkrystallisation fra ætylacetat/n-hexan).

Beregnet for  $C_{18}H_{25}NO_6S$ : C 56,38 H 6,57 N 3,65  
 20 Fundet: C 56,50 H 6,73 N 3,61%

Fra det efterfølgende eluat vindes der 0,587 g metyl-cis-4-diætylkarbamoylmetyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat. Omkrystallisation fra ætylacetat/n-hexan giver farveløse prismer med smp. 120-  
 25 122°C.

Beregnet for  $C_{18}H_{25}NO_6S$ : C 56,38 H 6,57 N 3,65  
 Fundet: C 56,54 H 6,71 N 3,65%

## 30 Referenceeksempel 19

-----

På samme måde som beskrevet i referenceeksempel 18 underkastes en forbindelse som vundet i referenceeksempel 7 en reduktionsreaktion med natriumborhydrid til frembringelse af to slags isomerer, nemlig metyl-cis- og -trans-3-hydroxy-7-metoxo-4-[2-oxo-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)-ætyl]-  
 35 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat. Cis-isomer: omkrystallisation fra ætylacetat giver farveløse nåle med

smp. 213-215°C. Massespektrum m/e: 472 (M<sup>+</sup>).

Beregnet for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C 61,00 H 5,97 N 5,93

Fundet: C 60,87 H 5,84 N 5,86%

Hydrokloridet af trans-isomeren: omkrystallisation  
5 fra metanol/æter giver farveløse nåle med smp. 170-180°C  
(sønderdeling).

Beregnet for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S·HCl·1/2H<sub>2</sub>O:

C 55,64 H 5,83 N 5,40

Fundet: C 55,38 H 5,73 N 5,44%

10

#### Referenceeksempel 20

-----

2,0 g metyl-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-ætyl-7-metoxo-  
3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat, vun-  
15 det som beskrevet i referenceeksempel 8, sammen med 2,0 g  
litiumklorid, 0,3 ml vand og 20 ml dimetylsulfoxyd omrø-  
res ved 100°C i 5 timer. Efter afkøling af blandingen sæt-  
tes der vand til den, efterfulgt af ekstraktion med ætyl-  
acetat. De organiske lag forenes, vaskes med vand og tørres og  
20 opløsningsmidlet afdampes. Den resulterende remanens renses  
ved søjlekromatografering på silikagel (elueringsmiddel  
hexan/ætylacetat 2:1) til frembringelse af et farveløst  
olieagtigt materiale af 4-(1,3-dioxolan-2-yl)-ætyl-7-metoxo-  
3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-3-on. IR-spektrum (rent)  
25 1730 cm<sup>-1</sup>. NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,6-2,3 (4H, multiplet),  
3,70 ppm (3H, singlet, OCH<sub>3</sub>), 3,7-4,2 (4H, multiplet),  
4,60 (2H, dublet), 4,6-5,0 (2H, multiplet).

Massespektrum m/e: 310 (M<sup>+</sup>).

#### 30 Referenceeksempel 21

-----

På samme måde som beskrevet i referenceeksempel 1  
vindes metyl-2-metoksykarbonylmetyltiofenoxyacetat ud fra  
2-merkaptofenol og metylbromacetat. Omkrystallisation fra  
35 hexan/ætylacetat giver farveløse prizmer med smp. 65-66°C.

Beregnet for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>S: C 53,32 H 5,22

Fundet: C 53,20 H 5,29%

## Referenceeksempel 22

Metyl-2-metoxykarbonylmetyltiofenoxyacetat, vundet som beskrevet i referenceeksempel 21, behandles på samme måde som beskrevet i referenceeksempel 2 til frembringelse af et farveløst olieagtigt materiale af metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat.

Beregnet for  $C_{11}H_{10}O_4S$ : C 55,45 H 4,23  
Fundet: C 55,33 H 4,41%

## Referenceeksempel 23

En blanding af 30 g metyl-7-metoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat, 50 g 1-brom-3-klorpropan, 46 g vandfrit kaliumkarbonat, 10 g kaliumjodid, 1,0 g tetrabutylammoniumjodid og 300 ml acetonitril opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer. Efter at blandingen er afkølet frafiltreres det uorganiske stof og filtratet koncentrerer under nedsat tryk. Den resulterende remanens opløses i ætylacetat og opløsningen vaskes med vand og tørres. Opløsningsmidlet afdampes under nedsat tryk og remanensen renses ved søjlekromatografering på silikagel (elueringsmiddel: hexan/ætylacetat/metylenklorid 10:1:10). Omkrystallisation fra ætanol giver farveløse prizmer af metyl-4-(3-klorpropyl)-7-metoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat. Udbytte 17 g, smp. 64-65°C.

Beregnet for  $C_{15}H_{17}ClO_5S$ : C 52,25 H 4,97  
Fundet: C 52,33 H 5,10%

## Referenceeksempel 24

17 g metyl-4-(3-klorpropyl)-7-metoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat opløses i 200 ml tetrahydrofuran og der sættes 2,8 g boran-trimetylamin-kompleks og 12 g bortrifluoridæterat til opløsningen efterfulgt af omrøring ved stuetemperatur i 20 timer. Reaktionsopløsningen koncentrerer under nedsat tryk og der sættes iskoldt vand og fortyndet saltsyre til remanensen efter-



fulgt af ekstraktion med ætylacetat. Det organiske lag vaskes med vand og tørres og opløsningsmidlet afdampes under nedsat tryk. Den resulterende remanens renses ved søjlekromatografering på silikagel (elueringsmiddel hexan/ætylacetat 1:1) til frembringelse af 13 g af et farveløst olieagtigt materiale af metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroxy-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylat.

Beregnet for  $C_{15}H_{19}ClO_5S$ : C 51,95 H 5,52

Fundet: C 52,08 H 5,48%

10 Massespektrum m/e: 346, 348 ( $M^+$ ).

#### Referenceeksempel 25

-----

15 2-Merkapto-4-metylfenol behandles med metylbromacetat på samme måde som beskrevet i referenceeksempel 1 til frembringelse af metyl-2-metoksykarbonylmetyltio-4-metylfenoxyacetat som farveløse prizmer med smp. 45-46°C (efter omkrystallisation fra metanol).

Beregnet for  $C_{13}H_{16}O_5S$ : C 54,92 H 5,67

Fundet: C 55,10 H 5,70%

20

#### Referenceeksempel 26

-----

25 4-Klor-2-merkaptofenol behandles med metylbromacetat på samme måde som beskrevet i referenceeksempel 1 til frembringelse af metyl-4-klor-2-metoksykarbonylmetyltiofenoxyacetat som farveløse prizmer med smp. 76-77°C (efter omkrystallisation fra ætylacetat/hexan).

Beregnet for  $C_{12}H_{13}ClO_5S$ : C 47,30 H 4,30

Fundet: C 47,40 H 4,29%

30

#### Referenceeksempel 27

-----

35 8,9 g metyl-2-metoksykarbonylmetyltio-4-metylfenoxyacetat behandles med natriummetoxyd på samme måde som beskrevet i referenceeksempel 2, hvorved der vindes 5,8 g metyl-7-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylat som en farveløs olie med massespektrum (m/e) 252 ( $M^+$ ). IR,  $\nu_{\max}$  (rent) 1730-1750 (C=O)  $cm^{-1}$ . NMR ( $CDCl_3$ ),

$\delta$ : 2,22(3H,s,C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,80(3H,s,COOCH<sub>3</sub>), 4,62(2H,dobbelt dublet, C<sub>2</sub>-H), 4,80(1H,s,C<sub>4</sub>-H).

Referenceeksempel 28  
-----

5 Metyl-4-klor-2-metoxycarbonylmetyltiofenoxyacetat behandles med natriummetoxyd på den måde der er beskrevet i referenceeksempel 2 til frembringelse af metyl-7-klor-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat som farveløse nåle med smp. 92-94°C.

10 Beregnet for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>4</sub>S: C 48,45 H 3,33  
Fundet: C 48,45 H 3,06%

Referenceeksempel 29  
-----

15 4,1 g metyl-7-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat behandles med 1-brom-3-klorpropan på den måde der er beskrevet i referenceeksempel 23, hvorved der vindes 2,0 g metyl-4-(3-klorpropyl)-7-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat som en farveløs olie. Massespektrum (m/e): 328, 330 (M<sup>+</sup>). IR,  $\nu_{\max}$  (rent): 1760, 1730 (C=O) cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 2,20(3H,s,C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,70(3H,s,CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,62(2H,dobbelt dublet, C<sub>2</sub>-H).

Referenceeksempel 30  
-----

25 2,0 g metyl-4-(3-klorpropyl)-7-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat reduceres med natriumborhydrid på den måde der er beskrevet i referenceeksempel 20 til frembringelse af metyl-cis- og -trans-4-(3-klorpropyl)-3-hydroxy-7-metyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat.

cis-isomer (1,2 g, farveløs olie), IR,  $\nu_{\max}$  (rent) 3520 (OH), 1730 (C=O) cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 2,28 ppm (3H,s,C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,78 ppm(3H,s,CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

35 trans-isomer (0,7 g, farveløs olie): IR,  $\nu_{\max}$  (rent) 3540 (OH), 1720 (C=O) cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 2,24 ppm (3H,s,C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,55 ppm(3H,s,CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Referenceeksempel 31  
-----

Metyl-7-klor-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat behandles med 1-brom-3-klorpropan på den måde der er beskrevet i referenceeksempel 23 til frembringelse af metyl-7-klor-4-(3-klorpropyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat som en farveløs olie. IR,  $\nu_{\max}$  (rent) 1760, 1730 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3,68 ppm(3H,s, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4,62 ppm(2H, dobbelt dublet,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

10 Referenceeksempel 32  
-----

Metyl-7-klor-4-(3-klorpropyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat reduceres med natriumborhydrid på den måde der er beskrevet i referenceeksempel 18 til frembringelse af metyl-cis- og -trans-7-klor-4-(3-klorpropyl)-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat.

cis-isomer (farveløs olie): IR,  $\nu_{\max}$  (rent) 3520 (OH), 1730 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3,80 ppm(3H,s, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).  
20 trans-isomer (farveløs olie): IR,  $\nu_{\max}$  (rent) 3520 (OH), 1720 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3,60 ppm(3H,s, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

Referenceeksempel 33  
-----

25 En blanding af 5,0 g metyl-4-(3-klorpropyl)-7-metoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat, vundet som beskrevet i referenceeksempel 23, 30 ml dimetylsulfoxyd, 0,3 ml vand og 1,5 g litiumklorid opvarmes til  $100^\circ\text{C}$  i 5 timer under omrøring. Reaktionsblandingen udhældes i isvand og ekstraheres med ætylacetat. Det organiske lag vaskes med vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og indampes til tørhed i vakuum. Remanensen underkastes søjlekromatografering på silikagel under eluering med hexan/ætylacetat 2:1 til frembringelse af 2,0 g 4-(3-klorpropyl)-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-3-on som en farveløs olie. 35 Massespektrum (m/e): 286, 288 ( $\text{M}^+$ ).

Beregnet for  $C_{13}H_{15}ClO_3S$ : C 54,45 H 5,27  
 Fundet: C 54,60 H 5,24%

Referenceeksempel 34  
 -----

5 Til en opløsning af 0,8 g 4-(3-klorpropyl)-7-metoxy-  
 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-3-on i 2 ml tetrahydrofu-  
 ran og 10 ml metanol sættes der 0,1 g natriumborhydrid  
 under isafkøling. Reaktionsblandingen omrøres i yderligere  
 10 1 time og inddampes i vakuum. Remanensen blandes med ætyl-  
 acetat og vand. Det organiske lag fraskilles, vaskes med  
 vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes til  
 tørhed i vakuum. Remanensen underkastes søjlekromatogra-  
 ferings på silikagel under eluering med ætylacetat/hexan  
 15 1:1, og derved vindes der 0,68 g 4-(3-klorpropyl)-7-metoxy-  
 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-3-ol som en farveløs olie.  
 Beregnet for  $C_{13}H_{17}ClO_3S$ : C 54,03 H 5,93  
 Fundet: C 54,37 H 6,13%

20 Referenceeksempel 35  
 -----

Til en opløsning af 3,5 g metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-  
 3-hydroxy-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-  
 karboxylat i 50 ml metanol sættes der en opløsning af 10 ml  
 1N NaOH og der omrøres i 15 timer. Reaktionsblandingen  
 25 indampes i vakuum. Efter tilsætning af 50 ml vand til re-  
 manensen vaskes blandingen med ætylæter. Det vandige lag  
 syrnes med tynd HCl-opløsning og ekstraheres med ætylacetat.  
 Det organiske lag vaskes med vand, tørres over vandfrit  
 $Na_2SO_4$  og inddampes til tørhed i vakuum. Remanensen omkry-  
 30 stalliseres fra hexan/AcOEt til frembringelse af 2,1 g  
 cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroxy-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-  
 1,5-benzoxatiepin-4-karboxylsyre som farveløse prizmer med  
 smp. 175-178°C.  
 Beregnet for  $C_{14}H_{17}O_5SCl$ : C 50,53 H 5,15  
 35 Fundet: C 50,69 H 5,07%

Referenceeksempel 36  
-----

Til en opløsning af 1,0 g cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroxy-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylsyre i 5 ml pyridin sættes der 4 ml eddikesyreanhydrid og  
 5 blandingen henstår ved stuetemperatur i 5 timer. Reaktionsblandingens udhældes i vand og ekstraheres med ætylacetat. Det organiske lag vaskes med vand, tørres over vandfrit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  og inddampes til tørhed i vakuum. Remanensen omkrystalliseres fra AcOEt/hexan til frembringelse af 0,95 g  
 10 cis-3-acetoxy-4-(3-klorpropyl)-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylsyre som farveløse prismes med smp. 163-165°C.

Beregnet for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{SCl}$ : C 51,27 H 5,11  
 Fundet: C 51,44 H 5,17%

15

Referenceeksempel 37  
-----

Til en blanding af 0,8 g cis-3-acetoxy-4-(3-klorpropyl)-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylsyre, 0,27 g benzylamin og 6 ml N,N-dimetylformamid sættes  
 20 der 0,52 g diætylfosforcyanidat og derpå 0,45 ml triætylamin under isafkøling og omrøring. Reaktionsblandingen omrøres under isafkøling i 10 minutter og ved stuetemperatur i yderligere 3 timer efter den udhældes i isvand. Det krystallinske bundfald opsamles ved filtrering, vaskes med vand og  
 25 derpå med ætylacetat og tørres til frembringelse af 0,57 g cis-3-acetoxy-4-(3-klorpropyl)-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-N-benzylkarboxamid, der isoleres som farveløse plader med smp. 224-226°C (fra ætylacetat).  
 30 Massespektrum m/e: 463, 465 ( $\text{M}^+$ ).

Beregnet for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{SCl}$ : C 59,54 H 5,65 N 3,02  
 Fundet: C 59,81 H 5,48 N 2,82%

Eksempel 1  
-----

35

En blanding af 10 g metyl-7-metoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat, 9,8 g 3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propylklorid, 6,2 g vandfrit kaliumkarbonat,

3,0 g kaliumjodid og 150 ml metylætylketon omrøres under opvarmning og tilbagesvaling i 25 timer. Efter at blandingen er afkølet frafiltreres det uorganiske stof og filtratet koncentreret under nedsat tryk. Den resulterende remanens opløses i ætylacetat og opløsningen vaskes med vand og tørres. Opløsningsmidlet afdampes under nedsat tryk og den resulterende remanens renses ved søjlekromatografering på silikagel (elueringsmiddel: hexan/ætylacetat 3:1) til frembringelse af metyl-7-metoxy-3-oxo-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat. Omkrystallisation fra metanol giver hvide krystaller med smp. 110-112°C. Udbytte 2,1 g.

Beregnet for $C_{25}H_{30}N_2O_5S$ :	C 63,81	H 6,43	N 5,95
15 Fundet:	C 63,50	H 6,37	N 5,71%

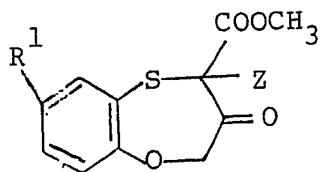
#### Eksempel 2-3

-----

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 vindes de i nedenstående tabel 2 viste forbindelser ved omsætning af metyl-7-metoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat med et alkylhalogenid.

Tabel 2

5



Eksempel nr.	R <sup>1</sup>	Z	Elementær analyse (hydroklorid) Tallene i parentes er beregnede		
			C	H	N
2	7-CH <sub>3</sub> O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Hvidt pulver som 3/4 hydrat 60,20	6,30	2,57 (60,10) (6,50) (2,70)
3	7-CH <sub>3</sub> O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Hvidt pulver som 1 1/2 hydrat 56,03	6,34	2,84 (56,25) (6,25) (2,90)

20

## Eksempel 4

-----

En blanding af 1,7 g metyl-4-(4-brombutyl)-7-metoxy-  
 25 3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat, vundet  
 som beskrevet i referenceeksempel 11, 1,37 g N-fenylpiper-  
 azin, 0,7 g kaliumjodid, 1,2 g vandfrit kaliumkarbonat og  
 30 ml acetonitril omrøres under opvarmning og tilbagesva-  
 30 res det uorganiske stof og filtratet koncentrerer under  
 nesat tryk. Der sættes vand til remanensen og blandingen  
 ekstraheres med ætylacetat. De organiske lag forenes, vaskes  
 med vand og tørres og opløsningsmidlet afdampes under ned-  
 35 sat tryk. Remanensen renses ved søjlekromatografering på  
 silikagel (elueringsmiddel: hexan/ætylacetat 2:1) til frem-  
 bringelse af 1,0 g af et farveløst olieagtigt materiale af  
 metyl-7-metoxy-3-oxo-4-[4-(4-fenylpiperazin-1-yl)-butyl]-  
 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat. Hydroklori-

det er hvide krystaller med smp. 155-165°C (sønderdeling).

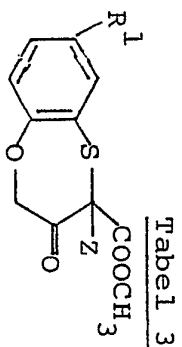
Beregnet for  $C_{26}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ :

		C 55,12	H 6,22	N 4,95
5	Fundet:	C 55,30	H 6,19	N 4,96%

Eksempel 5 til 11

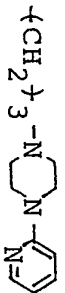
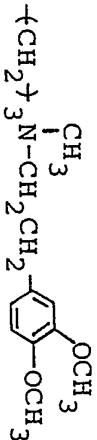
10 På samme måde som beskrevet i eksempel 4 vindes de  
i tabel 3 viste forbindelser ved substitueringssreaktion  
på de halogenider der vandtes i referenceeksemplerne 10-13.





Eks.	R <sup>1</sup>	Z	Hydroklorid, Smp., °C	Elementæranalyser for hydrokloridet (tallene i parentes er beregnede C H N	Masse- spektrum m/e
5	7-CH <sub>3</sub> O		130-150 (sønderd.)	2 HCl · 1/2 H <sub>2</sub> O 56,00 6,41 4,81 (55,85) (6,42) (4,83)	
6	7-CH <sub>3</sub> O		pulver	2 HCl 57,26 6,70 4,74 (57,42) (6,54) (4,79)	
7	7-CH <sub>3</sub> O		olie (fri base)		504, 506 (M <sup>+</sup> )
8	7-CH <sub>3</sub> O		olie (fri base)		500 (M <sup>+</sup> )

(tabel 3 fortsat)

9	7-CH <sub>3</sub> O		olie (fri base)	471 (M <sup>+</sup> )
10	7-CH <sub>3</sub> O		olie (fri base)	503 (M <sup>+</sup> )

## Eksempel 11

I en opløsningsmiddelblanding af 40 ml tetrahydrofu-  
 ran og 200 ml metanol opløses der 38 g metyl-7-metoxy-3-oxo-  
 4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-  
 5 benzoxatiepin-4-karboxylat, vundet som beskrevet i eksempel  
 1, og der sættes 3,7 g natriumborhydrid portionsvis til op-  
 løsningsmidlet under isafkøling og omrøring. Efter reaktionens  
 fuldførelse afdampes opløsningsmidlet under nedsat tryk og  
 10 der sættes vand til remanensen, efterfulgt af ekstraktion  
 med ætylacetat. De organiske lag forenes, vaskes med vand  
 og tørres og opløsningsmidlet afdampes under nedsat tryk.  
 Den resulterende remanens fraskiltes og rensedes ved søjle-  
 kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: hexan/ætyl-  
 15 acetat/metanol 20:10:1). Fra det første eluat vindes der  
 12 g farveløst olieagtigt materiale af metyl-trans-3-hydroxy-  
 7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-  
 2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat. IR-spektrum (rent): 3520,  
 1720  $\text{cm}^{-1}$ . NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3,45 (3H, singlet,  $\text{OCH}_3$ ),  
 20 3,60 (3H, singlet,  $\text{OCH}_3$ ).

Forbindelsen omdannes til et hvidt pulver i form af  
 hydrokloridsaltet.

Beregnet for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ :

	C 54,15	H 6,36	N 5,05
25 Fundet:	C 54,27	H 6,20	N 4,89%

Fra det påfølgende eluat vindes der 18 g farveløst  
 olieagtigt materiale af metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-  
 (4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxa-  
 tiepin-4-karboxylat. IR-spektrum (rent): 3530, 1740  $\text{cm}^{-1}$ .  
 30 NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,60 (3H, singlet,  $\text{OCH}_3$ ), 3,62 (3H,  
 singlet,  $\text{OCH}_3$ ).

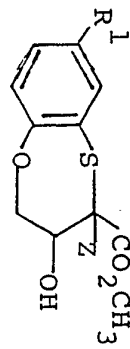
Hydrokloridsaltet af forbindelsen har smp. 165-175°C  
 (sønderdeling).

Beregnet for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ :

35	C 54,15	H 6,36	N 5,05
Fundet:	C 54,02	H 6,33	N 5,00%

Eksempel 12-20  
-----



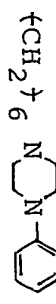
5 På samme måde som beskrevet i eksempel 11 underka-  
stes de i eksemplerne 2-10 vundne forbindelser en reduktions-  
reaktion med natriumborhydrid til frembringelse af de i tabel  
4 viste forbindelser.

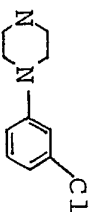
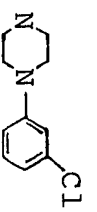
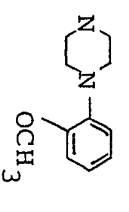


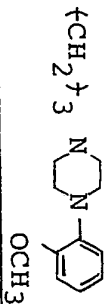
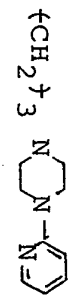
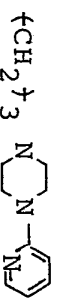
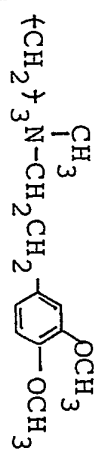
Tabel 4

Konfigurationen viser relationen mellem OH (stilling 3) og CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (stilling 4)

Eks.	R <sup>1</sup>	Z	Konfiguration	Hydroklorid, smp., °C	Elementæranalyse for hydrokloridet (tallene i parentes er beregnede)
12	7-OCH <sub>3</sub>		cis + trans	pulver	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub> S·HCl·1/2H <sub>2</sub> O 60,47      6,89      2,64 (60,39)    (6,82)      (2,71)
13	7-OCH <sub>3</sub>		cis + trans	pulver	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub> S·HCl·3/4H <sub>2</sub> O 57,44      6,69      2,71 (57,37)    (6,59)      (2,91)
14a	7-OCH <sub>3</sub>		cis	pulver	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S·2HCl·1/4H <sub>2</sub> O 55,30      6,41      4,94 (55,36)    (6,52)      (4,97)

Eks.	R <sup>1</sup>	Z	Konfiguration	Hydroklorid, smp., °C	Elementæranalyse for hydrokloridet (tallene i parentes er beregnede)
14b	7-OCH <sub>3</sub>		trans	karbonat 128-130	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S·H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 58,97      6,75      5,28 (59,10)    (6,61)    (5,11)
15	7-OCH <sub>3</sub>		cis	pulver	C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S·2HCl·H <sub>2</sub> O 54,81      6,81      4,73 (54,49)    (6,95)    (4,85)
16	7-OCH <sub>3</sub>		cis + trans	165-175 (fri base) (112-114)	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (fri base) 65,23      7,54      5,27 (65,34)    (7,44)    (5,44)

Eks.	R <sup>1</sup>	Z	Konfiguration	Hydroklorid, smp., °C	Elementæranalyse for hydrokloridet (tallene i parentes er beregnede)
17a	7-CH <sub>3</sub> O		cis	140-150	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> SCl · 2HCl · 3/4H <sub>2</sub> O 50,64      6,11      4,61 (50,59)    (5,85)    (4,72)
17b	7-CH <sub>3</sub> O		trans	(fri base) (112-113)	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> SCl (fri base) 59,28      6,27      5,34 (59,22)    (6,16)    (5,52)
18a	7-CH <sub>3</sub> O		cis	pulver	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S · 2HCl · 1/2H <sub>2</sub> O 51,99      6,55      4,39 (51,83)    (6,52)    (4,65)

Eks.	R <sup>1</sup>	Z	Konfiguration	Hydroklorid, smp., °C	Elementæranalyse for hydrokloridet (tallene i parentes er beregnede)
18b	7-CH <sub>3</sub> O		trans	pulver	$C_{26}H_{34}N_2O_6 \cdot S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 52,51    6,62    4,83 (52,61    (6,45)    (4,72))
19a	7-CH <sub>3</sub> O		cis	pulver	$C_{24}H_{31}N_3O_5 \cdot S \cdot 2HCl \cdot 7/4H_2O$ 49,97    6,66    7,06 (49,86)    (6,36)    (7,26)
19b	7-CH <sub>3</sub> O		trans	pulver	$C_{24}H_{31}N_3O_5 \cdot S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ 51,75    5,97    7,54 (51,89)    (6,20)    (7,56)
20	7-CH <sub>3</sub> O		cis + trans	pulver	$C_{26}H_{35}NO_7 \cdot S \cdot HCl \cdot H_2O$ 56,01    6,82    2,30 (55,76)    (6,84)    (2,50)



## Eksempel 21

Til en opløsning i tetrahydrofuran af natriummonoacetoxyborhydrid, fremstillet ved suspendering af 0,1 g natriumborhydrid i 15 ml tetrahydrofuran og dråbevis tilsætning af 0,19 g eddikesyre til suspensionen under omrøring, sættes der 0,5 g metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[2-oxo-2-(4-fenylpiperazin-1-yl)-ætyl]-3,4-dihydro-2H,1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat, vundet som beskrevet i referenceeksempel 19, efterfulgt af opvarmning under tilbagesvaling i 20 timer. Reaktionsopløsningen koncentrerer under nedsat tryk og der sættes vand til remanensen efterfulgt af ekstraktion med ætylacetat. Det organiske lag vaskes med vand og tørres og opløsningsmidlet afdampes under nedsat tryk. Remanensen renses ved søjlekromatografering på silikagel (elueringsmiddel: hexan/ætylacetat 1:1), hvorved der vindes 0,2 g af et farveløst olieagtigt materiale af metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[2-(4-fenylpiperazin-1-yl)-ætyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat, der omdannes til et hvidt pulver ved omdannelse til hydrokloridsaltet.

Beregnet for  $C_{24}H_{30}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$ :

C	53,77	H	6,11	N	5,23
---	-------	---	------	---	------

Fundet:	C	53,67	H	6,19	N	5,35%
---------	---	-------	---	------	---	-------

## Eksempel 22

I 20 ml metanol opløses der 0,8 g 4-(1,3-dioxolan-1-yl)-ætyl-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-3-on, vundet som beskrevet i referenceeksempel 20, og der sættes natriumborhydrid portionsvis til opløsningen under omrøring. På det tidspunkt hvor den plet som svarer til udgangsforbindelsen forsvinder på tyndlagskromatogrammet tilsættes der en opløsning af 1N vandigt natriumhydroxyd til reaktionsopløsningen, efterfulgt af ekstraktion med ætylacetat. De organiske lag forenes, vaskes med vand og tørres og opløsningsmidlet afdampes under nedsat tryk. Der sættes 5 ml dioxan, 2 ml vand og 40 mg p-toluensulfonsyre til remanensen og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 8 timer. Der sættes vand

til reaktionsopløsningen efterfulgt af ekstraktion med ætyl-  
 acetat. De organiske lag forenes og opløsningsmidlet afdam-  
 pes under nedsat tryk. Der sættes 10 ml acetonitril og 400 ml  
 4-fenylpiperazin til den således vundne remanens og derefter  
 sker der omrøring ved stuetemperatur i 20 timer. Der  
 5 sættes 200 mg natriumcyanborhydrid og 5 ml metanol til blan-  
 dingen, efterfulgt af omrøring i yderligere 10 timer. Der  
 sættes 1N natriumhydroxyd til reaktionsopløsningen efter-  
 fulgt af ekstraktion med ætylacetat. De organiske lag for-  
 enes, vaskes med vand og tørres og opløsningsmidlet afdam-  
 10 pes under nedsat tryk. Den resulterende remanens fraskil-  
 les og renses ved kromatografering på en silikagelkolonne  
 (elueringsmiddel: hexan/ætylacetat/metanol 10:10:1) til  
 frembringelse af 200 mg farveløst olieagtigt materiale af 7-metoxy-4-  
 [3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-  
 15 benzoxatiepin-3-ol, der ved omdannelse til hydrokloridsaltet  
 bliver et hvidt pulver.

Beregnet for  $C_{23}H_{30}N_2O_3S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ :

	C 55,63	H 6,70	N 5,64
20 Fundet:	C 55,73	H 6,61	N 5,64%

#### Eksempel 23

-----

Den i henhold til eksempel 11 vundne forbindelse acetyleres til  
 dannelse af metyl-cis-3-acetox-7-metoxy-4- $\bar{3}$ -(4-fenylpiperazin-1-  
 25 yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat,  
 der efter omkrystallisation fra ætylacetat/n-hexan ændrer  
 sig til farveløse prizmer med smp. 168-170°C. Strukturen af  
 dette produkt kan bestemmes ved røntgenanalyse af krystaller.

	C 63,01	H 6,66	N 5,44
30 Fundet:	C 63,01	H 6,69	N 5,40%

## Eksempel 24

160 mg metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylat, vundet som beskrevet i eksempel 11, opløses i 5 ml metanol og til opløsningen sættes der 3 ml 1N natriumhydroxyd efterfulgt af omrøring ved 60°C i 1 time. Reaktionsopløsningen koncentrerer under nedsat tryk og der sættes 5 ml vand til remanensen. Blandingen reguleres til pH 3-4 med 1N saltsyre og afkøles og bundfaldet opsamles ved filtrering, vaskes med acetone og tørres til frembringelse af 0,13 g hvide krystaller af cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylsyre med smp. 250-260°C (sønderdeling).

15

Beregnet for $C_{24}H_{30}N_2O_5S \cdot H_2O$ :	C 60,48	H 6,77	N 5,88
Fundet:	C 60,27	H 6,73	N 5,66%

20

## Eksempel 25

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 lader man metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylat, vundet som beskrevet i referenceeksempel 22, undergå kondensation med 3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propylchlorid og derefter isoleres metyl-3-oxo-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylat som hydrokloridsalt. Omkrystallisation fra metanol giver hvide krystaller med smp. 176-178°C.

30

Beregnet for $C_{24}H_{28}N_2O_4S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ :	C 59,67	H 6,26	N 5,80
Fundet:	C 59,49	H 6,33	N 5,79%

35

## Eksempel 26

På samme måde som beskrevet i eksempel 11 reduceres metyl-3-oxo-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-

2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat-hydroklorid med natrium-  
borhydrid, og fraskillelse og rensning udføres ved søjlekro-  
matografering på silikagel (elueringsmiddel: hexan/ætylace-  
tat/metanol 10:10:1). Trans- og cis-derivaterne udvindes  
5 fra henholdsvis første og andet eluat.

Metyl-cis-3-hydroxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-pro-  
pyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat-dihydro-  
klorid. Omkrystallisation fra metanol/ætylacetat giver far-  
veløse plader med smp. 196-198°C.

10 Beregnet for  $C_{24}H_{30}N_2O_4S \cdot 2HCl$ : C 55,92 H 6,26 N 5,43  
Fundet: C 55,73 H 6,15 N 5,51%

Metyl-trans-3-hydroxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-  
propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat-dihy-  
droklorid; hvidt pulver (amorft pulver).

15 Beregnet for  $C_{24}H_{30}N_2O_4S \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$ :  
C 55,28 H 6,31 N 5,37  
Fundet: C 55,29 H 6,49 N 5,11%

#### Eksempel 27

-----

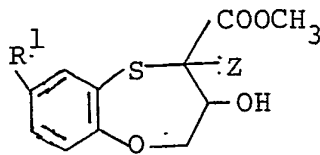
20 0,12 g cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-  
1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylsy-  
re, vundet som beskrevet i eksempel 24, opløses i 3 ml ætanol  
og der sættes 50 mg diætylsulfat og 100 mg natriumhydrogen-  
karbonat til opløsningen, efterfulgt af opvarmning under til-  
25 bagesvaling i 3 timer. Reaktionsopløsningen udhældes i vand  
efterfulgt af ekstraktion med ætylacetat. Det organiske lag  
vaskes med vand og tørres og opløsningsmidlet afdampes un-  
der nedsat tryk. Den resulterende remanens renses ved søjle-  
30 kromatografering på silikagel (elueringsmiddel: hexan/ætyl-



Eksempel 30-31

På samme måde som beskrevet i eksempel 11 reduceres forbindelserne ifølge eksemplerne 28 og 29 til dannels af de i nedenstående tabel 6 viste forbindelser.

Tabel 6



Eks.	R <sup>1</sup>	Z	Konfiguration	Hydroklorid Smp., °C	Elementæranalyse for hydrokloridet (tallene i parentes er beregnede)		
					C	H	N
30a.	7-CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	cis	pulver	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S·2HCl		
					54,56 (54,26)	6,29 (6,30)	5,05 (4,87)
30b.	7-CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	trans	pulver	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S·2HCl·1/2H <sub>2</sub> O		
					53,67 (53,42)	6,34 (6,38)	4,68 (4,79)
31a.	7-CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	cis	pulver	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S·2HCl·H <sub>2</sub> O		
					54,07 (57,07)	6,61 (6,63)	4,76 (4,85)
31b.	7-CH <sub>3</sub> O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	trans	pulver	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S·2HCl·3/4H <sub>2</sub> O		
					54,40 (54,49)	6,41 (6,60)	4,84 (4,89)

Eksempel 32  
-----

En portion på 14 g metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroxy-7-metoxi-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat, vundet som beskrevet i referenceeksempel 24, opvarmes sammen med 9,0 g 4-fenylpiperazin, 9,0 g vandfrit kaliumkarbonat, 0,5 g kaliumjodid og 100 ml acetonitril under tilbagesvaling i 20 timer. Efter at blandingen er afkølet frafiltreres det uorganiske stof og filtratet koncentreret under nedsat tryk. Remanensen opløses i ætylacetat og det organiske lag vaskes med vand og tørres. Efter at opløsningsmidlet er afdampet under nedsat tryk renses remanensen ved søjlekromatografering på silikagel (elueringsmiddel: hexan/ætylacetat/metanol 10:10:1), og det resulterende olieagtige materiale krystalliseres som hydrokloridsaltet til frembringelse af farveløse krystaller af metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxi-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat-dihydroklorid, der er identisk med forbindelsen vundet i eksempel 12. Udbytte 8 g.

Produktet omkrystalliseres fra 50% s ætanol og giver farveløse prismer af metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxi-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat-monohydroklorid. Smp. 154-155°C (bestemt på et mikrosmeltepunktsapparat (Yanagimoto).

Smp. 132°C (sønderdeling) (bestemt ved den metode der er beskrevet i den japanske farmakopé)

Beregnet for  $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot HCl \cdot 2H_2O$ :

	C 55,09	H 6,84	N 5,14
Fundet:	C 55,46	H 6,77	N 5,09%
IR, $\nu_{max}$ (KBr)	3600-3300, 1735, 1720, 1600, 1480, 1250 $cm^{-1}$ .		
NMR ( $d_6$ -DMSO), $\delta$ :	1,3-1,8 ppm (2H), 2,7-3,8 ppm (12H), 3,68 ppm (3H, singlet), 3,75 ppm (3H, singlet), 3,8-4,3 ppm (3H), 6,7-7,4 ppm (8H).		

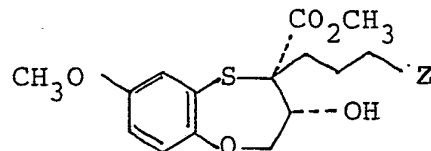
Eksempel 33-37  
-----

På samme måde som beskrevet i eksempel 32 vindes de i nedenstående tabel 7 anførte forbindelser ved en substitutions-

reaktion på metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroxy-7-metoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat med forskellige aminer.

Tabel 7

5



10

Eks.	Z	Hydroklorid Smp., °C	Elementæranalyse for hydrokloridet (tallene i parentes er beregnede)		
			C	H	N
15 33		pulver	$C_{26}H_{33}NO_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ 60,14 (60,39)	6,69 (6,82)	2,67 (2,71)
20 34		pulver	$C_{26}H_{35}NO_7 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ 56,68 (56,67)	6,97 (6,77)	2,51 (2,54)
25 35		pulver	$C_{27}H_{32}FNO_6 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ 57,38 (57,59)	5,80 (5,73)	2,40 (2,49)
30 36		pulver	$C_{26}H_{34}N_2O_5 \cdot 2HCl$ 55,95 (55,81)	6,52 (6,48)	4,82 (5,01)
37		140-150	$C_{25}H_{31}N_2O_5 \cdot SF \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ 52,71 (52,44)	5,82 (5,99)	4,79 (4,89)

35



## Eksempel 38

1,7 g metyl-7-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiep  
 5 tiepin-4-karboxylat alkyleres med 3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-  
 propylklorid på samme måde som beskrevet i eksempel 1, hvor  
 ved der vindes 0,9 g metyl-7-metyl-3-oxo-4-[3-(4-fenylpi-  
 perazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiep  
 10 karboxylat som en farveløs olie. Massespektrum (m/e): 454(M<sup>+</sup>).  
 IR,  $\nu_{\max}$  (rent) 1760, 1730 (C=O) cm<sup>-1</sup>. NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ :  
 2,22 ppm (3H, s, C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,72 ppm (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,62 ppm  
 (2H, dobbelt dublet, C<sub>2</sub>-H).

Hydrokloridet er hvide krystaller med smp. 140-150°C  
 (sønderdeling).

Beregnet for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·2HCl·1/2H<sub>2</sub>O:

	C 55,96	H 6,20	N 5,22
15 Fundet:	C 56,11	H 6,19	N 5,11%

## Eksempel 39

Metyl-7-klor-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiep  
 20 4-karboxylat alkyleres med 3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl-  
 klorid på samme måde som beskrevet i eksempel 1, hvorved  
 der vindes metyl-7-klor-3-oxo-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-  
 propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiep  
 25 karboxylat, der isoleres som hydrokloridet; det er hvide krystaller med  
 smp. 197-199°C.

Beregnet for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SCl·2HCl·1/4H<sub>2</sub>O:

	C 52,18	H 5,38	N 5,07
Fundet:	C 52,11	H 5,11	N 4,98%

## 30 Eksempel 40

0,9 g metyl-7-metyl-3-oxo-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-  
 yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiep  
 35 karboxylat reduceres med natriumborhydrid på den måde der er beskre-  
 vet i eksempel 11, hvorved der vindes metyl-cis- og -trans-  
 3-hydroxy-7-metyl-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-  
 dihydro-2H-1,5-benzoxatiep  
 karboxylat.

cis-Isomer (farveløs olie), IR,  $\nu_{\max}$  (rent) 3540 (OH), 1740 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,35 ppm (3H, s,  $\text{C}_7\text{-CH}_3$ ), 3,75 ppm (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

Hydrokloridet af cis-isomeren er et hvidt pulver.

5 Beregnet for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 1,5\text{HCl}$ :

C	58,73	H	6,60	N	5,48
---	-------	---	------	---	------

Fundet:	C 58,68	H 6,96	N 5,31%
---------	---------	--------	---------

10 trans-Isomer (farveløs olie), IR,  $\nu_{\max}$  (rent) 3550 (OH), 1730 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,25 ppm (3H, s,  $\text{C}_7\text{-CH}_3$ ), 3,52 ppm (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

Hydrokloridet af trans-isomeren er hvide krystaller med smp. 145-155°C.

Beregnet for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ :

C	56,23	H	6,51	N	5,25
---	-------	---	------	---	------

15 Fundet:	C 56,39	H 6,53	N 5,24%
------------	---------	--------	---------

#### Eksempel 41

-----

20 Metyl-7-klor-3-oxo-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylat reduceres med natriumborhydrid på den måde der er beskrevet i eksempel 11, hvorved der vindes metyl-cis- og -trans-7-klor-3-hydroxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-

25 dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylat.

Hydrokloridet af cis-isomeren (hvide krystaller med smp. 205-207°C).

Beregnet for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ :

C	51,57	H	5,77	N	5,01
---	-------	---	------	---	------

30 Fundet:	C 51,77	H 5,79	N 4,97%
------------	---------	--------	---------

Hydrokloridet af trans-isomeren er hvide krystaller med smp. 150-160°C (sønderdeling).

Beregnet for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 2\text{HCl}$ :

C	52,42	H	5,68	N	5,09
---	-------	---	------	---	------

35 Fundet:	C 52,24	H 5,76	N 4,97%
------------	---------	--------	---------

## Eksempel 42

0,3 g metyl-cis-4-(3-klorpropyl)-3-hydroxy-7-metyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylat behandles med 4-fenylpiperidin på den måde der er beskrevet i eksempel 32, hvorved der vindes 0,3 g metyl-cis-3-hydroxy-7-metyl-4-[3-(4-fenylpiperidin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylat som en farveløs olie.

IR,  $\nu_{\max}$  (rent): 3530 (OH), 1740 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,22 ppm (3H, s,  $\text{C}_7\text{-CH}_3$ ), 3,72 ppm (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

Hydrokloridet er et hvidt pulver.

Beregnet for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ .

C	62,32	H	7,04	N	2,80
---	-------	---	------	---	------

Fundet:	C	62,41	H	7,06	N	2,70%
---------	---	-------	---	------	---	-------

## Eksempel 43

En blanding af 500 mg 4-(3-klorpropyl)-7-metoxi-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-3-ol, 500 mg N-fenylpiperazin, 50 mg kaliumjodid, 400 mg kaliumkarbonat og 10 ml N,N-dimetylformamid opvarmes til  $80^\circ\text{C}$  i 8 timer under omrøring.

Reaktionsblandingen udhældes i vand og ekstraheres med ætylacetat. Det organiske lag vaskes med vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes til tørhed i vakuum.

Remanensen underkastes søjlekromatografering på silikagel under eluering med hexan/ætylacetat/metanol 10:10:1, hvorved der vindes cis-7-metoxi-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-3-ol som en farveløs olie; forbindelsen isoleres som dihydrokloridet, der er et amorft pulver.

Beregnet for  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 2\text{HCl}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ :

C	55,64	H	6,70	N	5,64
---	-------	---	------	---	------

Fundet:	C	55,95	H	6,53	N	5,47%
---------	---	-------	---	------	---	-------

400 MHz-NMR ( $d_6$ -DMSO),  $\delta$ : 3,206 ppm (1H, multiplet,  $J=8,1, 3,8$  og  $4,6$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 3,776 ppm (1H, dobbelt dublet,  $J=12,2$  og  $8,5$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,017 ppm (1H, dobbelt dublet,  $J=12,2$  og  $3,8$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,152 ppm (1H, dobbelt triplet,  $J=8,5, 3,8$  og  $3,8$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ).

## Eksempel 44

Optisk opløsning af (+)-metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat

1,3 g (+)-metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat og 1,0 g S-(+)-1,1'-binaftyl-2,2'-diylhydrogenfosfat opløses i 50 ml metanol. Opløsningen inddampes i vakuum. Remanensen opløses i acetone - metanol og henstår i et køleskab. Den krystallinske aflejring filtreres og omkrystalliseres tre gange fra acetone/metanol hvorved der vindes hvide krystaller med  $[\alpha]_D^{25} = +175,5^\circ$  (c=1,01 i metanol).

En suspension af de vundne krystaller i metylenklorid behandles med 1N natriumhydroxydopløsning. Det organiske lag vaskes med vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes i vakuum til den frie base som en farveløs olie. Den vundne base opløses i ætanol, behandles med hydrogenklorid og inddampes i vakuum. Remanensen tritureres med metanol/ætylæter til frembringelse af (-)-metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat-dihydroklorid som et amorft pulver.  $[\alpha]_D = -102,0^\circ$  (c=0,54 i metanol).

Beregnet for  $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ :

	C 54,15	H 6,36	N 5,05
Fundet:	C 53,98	H 6,18	N 4,83%

## Eksempel 45

På samme måde som beskrevet i eksempel 44 omkrystalliseres saltet af (+)-metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat og R-(-)-1,1'-binaftyl-2,2'-diylhydrogenfosfat tre gange fra acetone/metanol til dannelse af hvide

krystaller med  $[\alpha]_D^{25} = -172^\circ$  ( $c=1,03$  i metanol). Det vundne salt behandles med 1N natriumhydroxyd efterfulgt af behandling med hydrogenklorid til dannelse af (+)-metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxo-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-karboxylat-dihydroklorid som et amorft pulver.  $[\alpha]_D = +110,8^\circ$  ( $c=0,48$  i metanol).

Beregnet for  $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ :

	C 54,15	H 6,36	N 5,05
Fundet:	C 54,11	H 5,93	N 4,80%

10 Eksempel 46  
-----

En blanding af 0,3 g cis-3-acetoxo-4-(3-klorpropyl)-7-metoxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-N-benzylkarboxamid, 0,13 g N-fenylpiperazin, 0,1 g kaliumjodid, 0,12 g kaliumkarbonat og 4 ml N,N-dimetylformamid omrøres ved 70°C i 2 timer. Reaktionsblandingen udhældes i 20 ml isvand og ekstraheres med ætylacetat. Det organiske lag vaskes med vand, tørres over vandfrit  $Na_2SO_4$  og indampes til tørhed i vakuum. Remanensen tritureres med AcOEt/hexan til frembringelse af 97 mg cis-3-acetoxo-7-metoxo-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatiepin-4-N-benzylkarboxamid, der isoleres som hvide krystaller med smp. 178-180°C (fra AcOEt). Massespektrum m/e: 589 ( $M^+$ )

Beregnet for  $C_{33}H_{39}N_3O_5S \cdot 4H_2O$ :

25	C 66,70	H 6,70	N 7,07
Fundet:	C 66,75	H 6,63	N 6,87%

Smeltepunkterne i referenceeksemplerne og eksemplerne viser værdierne målt ved hjælp af et mikrosmeltepunktapparat (Yanagimono, Japan) med mindre andet er angivet.

## Forsøg 1

Serotonin- $S_2$ -receptorblokerende aktivitet af forbindelser ifølge opfindelsen in vitro

## 5 Forsøgsmetode

Forsøgene udførtes i overensstemmelse med den metode der er angivet af Bevan & Osher (Agents Actions 2, 257, 1972) med nogle få modifikationer. Hjertet fjernedes fra et svin umiddelbart efter at det var blevet slagtet på et slagteri konserveredes under isafkøling og den venstre cirkumflekse kranspulsåre dissekeredes inden for 3 timer. Kranspulsåren blev udskåret til et ringformet præparat med en bredde på ca. 3 mm og det suspenderedes i et dobbeltvægget organbad indeholdende 20 ml Krebs-Henseleit-opløsning under anvendelse af et par ophængningshager. Den ene af ophængningshagerne blev fastgjort til organbadets bund mens den anden blev forbundet med en spændingsmålings-transducer, og sammen-

snørningen af ringpræparatet af svine-kranspulsåren målt isometrisk og opnoteredes på en polygraf-recorder. Organbadet holdtes på  $37^{\circ}\text{C}$  og Krebs-Henseleit-opløsningen mattedes med en gasblanding bestående af 97%  $\text{O}_2$  og 3%  $\text{CO}_2$ , mens Krebs-Henseleit-opløsningen bestod af 118,3 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 2,58 mM  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  med 1,15 mM  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 25 mM  $\text{NaHCO}_3$  og 11,1 mM glukose.

Efter 1-2 timers forløb, når blodkarpræparatet udviste stabil hvilespænding, blev hvilespændingen reguleret til at være 2 g og der sattes  $10^{-6}\text{M}$  serotonin (slutkoncentration) til organbadet med mellemrum på ca. 1 time for at afprøve præparatets respons-evne. Når blodkarrets reaktion på 2-3 tilsætninger af serotonin blev stabil, sattes der en koncentration af testforbindelsen til organbadet 10 minutter før den påfølgende tilsætning af serotonin. Den serotonerge blokerings-effekt af testforbindelsen blev beregnet ud fra størrelserne af den sammensnøring (konstriktion) der bevirkedes af serotonin før og efter tilsætningen af testforbindelsen.

Forsøgsresultater  
-----

Resultaterne af dette forsøg med visse af forbindelserne ifølge opfindelsen fremgår af nedenstående tabel 8.

5

Tabel 8

Serotonin- $S_2$ -receptorblokerende virkning på et præparat af svinekranspulsåre.

10	Forb. ifølge eks.	Konc., M	Antal tilfælde	Inhibering af serotoninfremkaldt sammensnøring, %
	1	$10^{-5}$	3	$85,7 \pm 9,7$
		$10^{-6}$	3	$67,2 \pm 8,0$
15	11 (cis-isomer. hydroklorid)	$10^{-6}$	3	100
		$10^{-7}$	4	$76,0 \pm 5,3$
20	23	$10^{-5}$	3	$93,3 \pm 6,9$
		$10^{-6}$	3	$73,5 \pm 10,2$
	27	$10^{-5}$	2	100
		$10^{-6}$	3	$83,3 \pm 1,0$
25				

Forsøg 2  
-----

På samme måde som beskrevet i forsøg 1 blev den serotonerge blokerings-effekt af testforbindelsen afprøvet. Resultaterne fremgår af tabel 9.

30

Tabel 9

35	Forb. ifølge eks.	Konc. M	Antal tilfælde	Inhibering af serotoninfremkaldt sammensnøring, %
	32 (monohydroklorid)	$10^{-7}$	3	$57 \pm 7,1$
	45	$10^{-7}$	3	$70,7 \pm 2,0$

Forsøg 3  
-----Oral Serotonerg blokeringsvirkning af forbindelser ifølge  
opfindelsen  
-----5 Forsøgsmetode  
-----

10 Forsøget udførtes under anvendelse af beagle-hunde af hankøn med en vægt på 10-14 kg. I forvejen var der implanteret polyætylenrør i lårarterien og -venen henholdsvis til måling af det systemiske blodtryk og til intravenøs indgift af en testforbindelse. Den kirurgiske operation til implantering af polyætylenrørene udførtes under sterile betingelser under anæstesi med natriumpentobarbital (30 mg/kg indgivet intravenøst). De andre ender af polyætylenrørene

15 førtes subkutant til den dorsale del og førtes ud.  
2-3 dage efter operationen udførtes selve forsøget. Polyætylenrøret, der holdtes indsat i arterien, blev forbundet med en tryk-transducer og det systemiske blodtryk målt og opnoteredes kontinuerligt på en polygraf-rekorder. Når der blev indgivet 3 - 30 µg/kg serotonin intravenøst

20 gennem det polyætylenrør som var indsat i lårvenen, blev der iagttaget en forbigående hypertensiv reaktion på en dosisafhængig måde, og når der fx blev indgivet 30 µg/kg serotonin gentagne gange med mellemrum på ca. 30 minutter blev der konstateret en reproducerbar hypertensiv reaktion.

25 Der brugtes derfor 30 µg/kg serotonin for at undersøge virkningen af oral indgift af forbindelser ifølge opfindelsen. Efter at det var blevet bekræftet at 2-3 intravenøse indgifter af 30 µg/kg serotonin med mellemrum på ca. 30 minutter

30 gav anledning til stabil hypertensiv reaktion blev en forbindelse ifølge opfindelsen (ifølge eksempel 11 i form af dihydrokloridet af cis-isomeren) indgivet oralt i doser på 0,1, 0,3 og 1,0 mg/kg og den hypertensive reaktion på 30 µg/kg serotonin blev undersøgt gentagne gange derefter indtil forsøgsdyret vendte tilbage til den grad af hypertensionsreaktion som det udviste før forbindelsen ifølge opfindelsen

35 blev indgivet.



Forsøgsresultater  
-----

Resultaterne af dette forsøg fremgår af tabel 10. Forbindelsen ifølge eksempel 11 i form af dihydrokloridet af cis-iosmeren deraf udviste ved indgift i doser på ikke  
5 under 0,1 mg/kg en dosisafhængig og vedvarende inhibering af hypertensionsreaktionen på serotonin.

Tabel 10.

Inhibering af hypertensiv reaktion på serotonin (30 µg/kg  
10 intravenøst) hos uanæstereede beagle-hunde.

Dosis	Antal tilfælde	Maksimal inhibering	Tidspunkt hvormale inhibering fandtes	Varighed
mg/kg		%	timer efter indgift	timer
0,1	4	27,8	2	4
0,3	4	40,9	3	6
1,0	3	72,0	3	8

Forsøg 4  
-----

Kalciumantagonistisk virkning

25 Forsøgsmetode  
-----

Mesenteriet blev udskåret fra en spontant hypertensiv rotte (han, 14 uger gammel) og perfunderet gennem den mesenteriske arterie med Krebs-Henseleit-opløsning under opvarmning til 37°C. Den basale strømningshastighed opret-  
30 holdtes på ca. 4 ml/min. så at perfusionstrykket var ca. 40 mm Hg. Som indikation på kalciumantagonisme anvendtes inhibering af stigningen i perfusionstrykket fremkaldt af et 10 mg-præparat af KCl injiceret i den mesenteriske ar-  
35 terie. Testforbindelsen injiceredes i arterien 30 minutter før injektionen af KCl.

Forsøgsresultater  
-----

Resultaterne fremgår af tabel 11. I tilfælde af den

ubehandlede kontrolgruppe var stigningen i perfusionstryk-  
 ket på grund af KCl  $73 \pm 20$  (middelværdi for 8 tilfælde  
 $\pm$  standardfejl) mm Hg, der blev ansat som 100% i tabellen.  
 Forbindelsen ifølge eksempel 12 (cis) udviste ved indgift i  
 5 doser på  $10^{-7}$  til  $3 \times 10^{-6}$  M en dosisafhængig og signifikant  
 inhibering af den KCl-inducerede stigning i perfusionstryk-  
 ket.

Tabel 11

10 Kalciumantagonistisk virkning på isolerede, perfunderede  
 mesenteriepræparater fra rotter.

Gruppe	Dosis, M	Ændring i perfusionstrykket ef- ter injektion af KCl, % (antal tilfælde)
Kontrol	-	100 (8)
	$10^{-7}$	$84 \pm 3^*$ (3)
Eks. 11 (cis)	$10^{-6}$	$51 \pm 14^*$ (5)
	$3 \times 10^{-6}$	$30 \pm 2^*$ (3)

20

Forsøg 5

Diuretisk virkningForsøgsmetode

25

Fire grupper på hver 5 spontant hypertensive rotter  
 (hanner, 13 uger gamle) blev anvendt ved forsøget. Testfor-  
 bindelsen blev suspenderet i isotonisk saltopløsning med en  
 ringe mængde gummi arabicum og indgivet oralt i et rumfang på  
 25 ml/kg. Til kontrolgruppen blev der givet isotonisk salt-  
 30 opløsning indeholdende gummi arabicum alene. Efter indgiften  
 blev hver af rotterne anbragt i et stofskiftebur til opsam-  
 ling af urin i 5 timer. Rumfanget af urin og mængderne af  
 udskilt urinær  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$  målttes. Koncentrationer af  $\text{Na}^+$  og  
 $\text{K}^+$  bestemtes ved hjælp af et flammespektrofotometer (Hitachi  
 35 type 205 DT).

## Forsøgsresultater

Resultaterne fremgår af tabel 12. Forbindelsen ifølge eksempel 12 (dihydrokloridet af cis-isomeren) havde efter oral indgift i en dosis på 3 mg/kg en tendens til at fremme udskillelsen af urin såvel som  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$ ; og efter indgift oralt i en dosis på 10 mg/kg fremkaldte den en signifikant stigning i urinrumfanget samt tendenser til stigninger i udsondringen af  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$ . Tredive mg/kg gav anledning til signifikante stigninger i urinrumfanget og i udskillelsen af  $\text{Na}^+$  og  $\text{K}^+$ .

Tabel 12

Diuretisk virkning hos spontant hypertensive rotter.

Gruppe	Dosis, mg/kg oralt	Antal dyr	Rumfang urin, ml/100 g/5 timer	$\text{Na}^+$ $\mu\text{ækv.}/100$ g/5 timer	$\text{K}^+$ g/5 timer
Kontrol	-	5	1,02 $\pm$ 0,10	128 $\pm$ 15	59 $\pm$ 8
	3	5	1,41 $\pm$ 0,18	160 $\pm$ 19	77 $\pm$ 5
Eksempel 11 (cis)	10	5	1,74 $\pm$ 0,15*	169 $\pm$ 20	81 $\pm$ 8
	30	5	1,97 $\pm$ 0,20**	192 $\pm$ 15*	88 $\pm$ 9*

t-prøve: \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$

## Forsøg 6

Antithrombotisk virkning in vivo på koronarcirkulationen hos anæsteserede hunde

## Forsøgsmetode

Der brugtes voksne bastardhunde som undergik thorakotomi under anæstesi med natriumpentobarbital. Der frembragtes intrakoronar thrombose i overensstemmelse med den metode der er angivet af Folts et al. (Circulation, 54, 365, 1976). Kort

fortalt blev en arteriekanyle indsat i den venstre circum-  
flexe koronararterie og arterieblodet førtes fra halsarte-  
rien gennem et kredsløb uden for legemet til perfusion af  
arterieområdet. Koronarblodstrømmen målt med en elektro-  
5 magnetisk blodstrømningssonde anbragt i kredsløbet uden for  
legemet. Det anbragtes en plast-sammensnøring omkring den  
circumflexe koronararterie for at forsnævre den med omkring  
70-80%. Dannelsen af intra-koronare thromber bedømtes ved  
den konstaterede periodiske nedgang og stigning i koronarblod-  
10 strømmen fordi det påvist at blodpladethromber dannes i det forsnæv-  
rede område på grund af turbulent blodstrøm, og vaskes bort  
af en forøget trykgradient. Og den hyppige dannelse og  
fjernelse af thromberne resulterer i periodisk ændring af  
koronarblodstrømmen. Den antithrombotiske aktivitet bedømtes  
15 således in vivo ved virkningen af testforbindelsen på hyp-  
pigheden af ændringen i koronarblodstrømmen.

Testforbindelsen blev indgivet intravenøst.

#### Forsøgsresultater

20 Når sammensnøringen anbragtes omkring den circumflexe  
koronararterie gik koronarblodstrømmen gradvis ned fra den  
oprindelige hastighed på 20-30 ml/min. til nogle ml/min. og  
steg abrupt. Nedgangen og stigningen i koronarblodstrømmen  
viste sig at finde sted periodisk og frekvensen var fra 5  
25 til 15/30 minutter.

Forbindelsen ifølge eksempel 11 (dihydrokloridet af  
cis-isomeren) viste sig efter intravenøs indgift i doser på  
1 µg/kg og derover at nedsætte frekvensen af de periodiske  
ændringer i koronarblodstrømmen på dosisafhængig måde (se  
30 tabel 13), hvilket viser at forbindelsen ifølge eksempel 11  
i form af dihydrokloridet af dens cis-isomer inhiberede dan-  
nelsen af intrakoronare thromber fremkaldt af blodstrømsfor-  
styrrelser in vivo.

Tabel 13

Virkning på frekvensen af periodiske ændringer i koronarblodstrømmen.

5	Dosis	Før indgift	0-30 min. efter indgift	30-60 min. efter indgift
	1µg/kg	8,86 ± 1,94	5,71 ± 1,06	3,8 ± 2,62
	3	7,25 ± 1,03	4,75 ± 1,80	0***
10	10	8,0 ± 1,73	0,33 ± 0,33*	0***

Værdierne viser frekvensen af periodiske ændringer i koronarblodstrømmen over 30-minutters perioden, udtrykt som mid-

15 deltal ± standardfejl. \*: P<0,05, \*\*\*: P<0,001.

#### Forsøg 7

-----

Virkning med hensyn til at lette cerebrale vasospasmer efter eksperimentelt fremkaldt subarachnoidal blødning

-----

#### 20 Forsøgsmetode

-----

Der brugtes seks beagle-hunde med en vægt på 10-14 kg. Af hensyn til cerebrovaskulær angiografi implanteredes der i forvejen en polyætylenkanyle kronisk i højre vertebrale arterie under pentobarbital anæstesi (30 mg/kg, intravenøs

25 indgift). Under pentobarbital anæstesi udførtes der cerebrovaskulær angiografi to gange hvert andet sekund umiddelbart efter injektion af 10 ml af et kontrastmedium, jodamidglutamin, gennem den kronisk implanterede kanyle ved hjælp

30 af en røntgenograf ("MEDIX" <sup>®</sup> 50U). Subarachnoidal blødning induceredes ved injektion af 5 ml frisk autologt blod, taget fra en vene i underekstremiteten, i cisterna magna med en spinalnål under pentobarbital anæstesi 2 dage efter implantationen af kanylen. Der udførtes cerebrovaskulær angio-

35 grafi før og 3, 6 og 13 dage efter den subarachnoidale blødning, og diameteren af den basilære arterie målt på røntgenfotografiet.

Dyrene opdelt i 2 grupper med hver 3, og den ene gruppe blev brugt som kontrol mens den anden gruppe fik forbindelsen ifølge eksempel 32 (i form af monohydroklorid-salt). Den pågældende forbindelse blev indgivet i doser på 5 30 mg/kg oralt på dagen for den subarachnoidale blødning, på 1 mg/kg intravenøst umiddelbart efter den subarachnoidale blødning og på 30 mg/kg oralt i hver påfølgende dag indtil den 13. dag efter den subarachnoidale blødning.

10 Forsøgsresultater  
-----

Diameteren af den basilære arterie før den subarachnoidale blødning og ændringer i diameteren efter den subarachnoidale blødning fremgår af tabel 14. Hos kontrolgruppen gik den basilære arterielle diameter ned med ca. 40% og 60% 15 henholdsvis 3 og 6 dage efter den subarachnoidale blødning, hvilket viser forekomst af cerebral vasospasme. På den anden side var nedgangen i den basilære arterielle diameter hos den gruppe, der var behandlet med forbindelsen, ringe og graden af nedgangen var signifikant lavere end hos kontrolgruppen. 20

Tabel 14

Gruppe	Arteriediameter før subarachnoidale blødning, mm	Ændring i arteriediameter efter subarachnoidal blødning, %		
		3 dage efter	6 dage efter	13 dage efter
Kontrol- gruppe	1,47 ± 0,02	-38,3±3,7	-59,3±3,8	-12,7±9,9
Behand- let gruppe	1,07 ± 0,07*	-2,7±2,7**	-20,7±12,0*	-5±5

t-prøve: \* P<0,05

\*\* P<0,01

## Forsøg 8

-----

Virkning med hensyn til at forbedre nyrecirkulation

## Forsøgsmetode

-----

5 Der brugtes beagle-hunde med normalt blodtryk og en vægt på 9-14 kg. Der udførtes laparotomi langs bugens midterlinie under pentobarbital anæstesi. For at måle nyreblodstrømmen blev den venstre nyrearterie dissekeret fri og der anbragtes en elektromagnetisk strømningssonde omkring arterien. Der indsattes og fastgjordes et tilbagegående polyætylenrør i den abdominale aorta for at måle det systemiske blodtryk. De andre ender af blytråden i den elektromagnetiske strømningssonde og af polyætylenrøret førtes under huden og førtes ud af legemet i halsens bage-

10

15

En uge eller mere efter det kirurgiske indgreb blev dyrene udsat for forsøget under ikke-anæsteserede betingelser. Nyreblodstrømmen målttes ved hjælp af en elektromagnetisk strømningsmåler og det systemiske blodtryk med en tryk-transducer. Hjerterefrekvensen målttes med et pulstachometer der udløstes af blodtryks-pulsbølger.

20

Testforbindelsen (monohydrokloridsaltet af forbindelsen ifølge eksempel 32) blev indgivet oralt og et tidsrum på 3 dage eller mere fik lov til at forløbe mellem indgifterne når forbindelsen blev indgivet gentagne gange i samme individ.

25

## Forsøgsresultater

-----

30 I denne forsøgsserie kunne der ikke konstateres nogen ændringer i det systemiske blodtryk, i hjerteraten og i nyreblodstrømmen over en periode på 7 timers iagttagelse når der blev indgivet laktose (10 mg/kg; antal forsøg: 7) oralt som kontrol. Ved indgift af 3 mg/kg eller 10 mg/kg af testforbindelsen gik det systemiske blodtryk svagt ned på dosisafhængig måde, mens hjerterefrekvensen ikke påvirkedes. Nyreblodstrømmen steg imidlertid udtalt ved disse doser og

35

de maksimale stigninger var henholdsvis ca. 23 og ca. 46%, og virkningen holdt sig gennem 7 timers iagttagelse. Resultaterne fremgår af tabel 15.

5

Tabel 15

	Dosis, mg/kg oralt	Antal forsøg	Maksimal ændring 2-3 timer efter indgift, %		
			Systemisk blodtryk	Hjerte- frekvens	nyreblod- tryk
10	3	3	-6,6±4,0	+2,8±3,7	+23,2±9,4
	10	3	-11,3±0,9	+3,8±5,9	+46,1±8,0

15 Forsøg 9  
-----

På samme måde som beskrevet i forsøg 1 blev den serotonerge blokerings-effekt af en række forbindelser ifølge opfindelsen målt. Resultaterne fremgår af nedenstående tabel 16.

20

	Forb. ifølge eksempel	Konc., M	Inhibering af serotonin- fremkaldt konstriktion, %
	17a	10 <sup>-5</sup>	94
25	18a	10 <sup>-5</sup>	88
	19a	10 <sup>-5</sup> 10 <sup>-6</sup>	100 77
	22	10 <sup>-5</sup>	100
30	26 (cis-isomer)	10 <sup>-5</sup> 10 <sup>-6</sup>	100 77
	33	10 <sup>-5</sup> 10 <sup>-6</sup>	100 88
	34	10 <sup>-5</sup>	83
35	35	10 <sup>-5</sup> 10 <sup>-6</sup>	100 88



Tabel 16 fortsat

	Forb. ifølge eksempel	Konc., M	Inhibering af serotonin-fremkaldt konstriktion, %
5	37	$10^{-5}$	100
		$10^{-6}$	99
	40 (cis-isomer)	$10^{-5}$	100
		$10^{-6}$	77
10	41 (cis-isomer)	$10^{-5}$	100
		$10^{-6}$	85

Farmaceutiske præparater  
-----

15 Forbindelserne med formel I ifølge opfindelsen kan fx bruges som behandlingsmiddel mod iskæmiske kardiopatier, i følgende eksempler på oparbejdning:

1. Tabletter.

20	(1) Metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxi-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxatien-4-karboxylat-hydroklorid	10 g
	(2) Laktose	90 g
	(3) Majsstivelse	29 g
25	(4) Magniumstearat	1 g

til 1000 tabletter, 130 g

30 Ingredienserne (1) og (2) samt 17 g af (3) blandes og granuleres med en pasta fremstillet ud fra 7 g af ingrediens (3). 5 g af ingrediens (3) og ingrediens (4) sættes til de resulterende granuler og blandingen presses i en tabletmaskine til fremstilling af 1000 tabletter med en diameter på 7 mm hver indeholdende 10 mg ingrediens (1).

## 2. Kapsler.

5	(1) Metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenyl- piperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5- benzoxatiepin-4-karboxylat-hydroklorid	10 g
	(2) Laktose	135 g
	(3) Finpulveriseret cellulose	70 g
	(4) Magnesiumstearat	5 g
10		<hr/> til 1000 kapsler, 220 g

Alle ovennævnte ingredienser blandes og fyldes i 1000 gelatinekapsler nr. 3 (den japanske farmakopé) til frembringelse af 1000 kapsler hver indeholdende 10 mg ingrediens (1).

## 3. Injicerbar opløsning.

20	(1) Metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-3-[3-(4-fenyl- piperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5- benzoxatiepin-4-karboxylat-tartrat	10 g
	(2) Natriumklorid	9 g
	(3) Klorbutanol	5 g

Alle disse ingredienser opløses i 1000 ml destilleret vand og fyldes i 1000 brune ampuller hver indeholdende 1 ml opløsning. Luften i ampullerne udskiftes med nitrogen-gas og ampullerne lukkes hermetisk. Hele tilberedningen udføres under sterile betingelser.

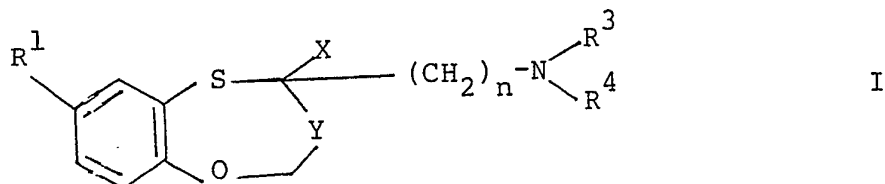
30

35

## P a t e n t k r a v

1. 1,5-Benzoxathiepinderivater, k e n d e t e g n e t ved at de har den almene formel

5



10

hvor

$R^1$  er et hydrogenatom, et halogenatom, en  $C_{1-4}$  alkylgruppe eller en  $C_{1-4}$  alkoxygruppe,

15  $R^3$  er en  $C_{1-4}$  alkylgruppe og  $R^4$  en fenyl- $C_{1-4}$  alkylgruppe hvis fenyl-del er substitueret med to  $C_{1-4}$  alkoxygrupper, eller hvor

20  $R^3$  og  $R^4$  tilsammen og sammen med det nabostillede nitrogenatom danner (i) en 4-fenylpiperazin-1-yl-gruppe hvis fenyl-del er usubstitueret eller substitueret med et halogenatom eller en  $C_{1-4}$  alkoxygruppe, (ii) en 4-(pyridyl)-piperazin-1-yl-gruppe, (iii) en 4-fenylpiperidinogruppe eller (iv) en 4-benzoylpiperidinogruppe hvis fenyl-del er substitueret med et halogenatom;

25 X er et hydrogenatom eller en  $C_{1-4}$  alkoxykarbonylgruppe;

Y er en gruppe  $>C=O$  eller  $>CH-OR^5$  hvor  $R^5$  er et hydrogenatom eller en  $C_{1-6}$  alkanoylgruppe; og

n er et helt tal 1-6;

30 eller er farmaceutisk acceptable salte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at den er metyl-7-metoxy-3-oxo-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-4-karboxylat, metyl-cis-3-acetoxo-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-4-karboxylat, ætyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-

35

- 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-4-karboxylat, metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperidino)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-4-karboxylat, metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-4-karboxylat, metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-4-karboxylat-dihydroklorid, metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-4-karboxylat-monohydroklorid, metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-4-karboxylat-monohydroklorid-dihydrat eller (+)metyl-cis-3-hydroxy-7-metoxy-4-[3-(4-fenylpiperazin-1-yl)-propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-4-karboxylat.
- 15 3. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved at det som virksom bestanddel indeholder en effektiv mængde af en forbindelse som angivet i krav 1 eller 2, sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer, excipient eller fortyndingsmiddel derfor.