



(12) PATENT

(19) NO

(11) 339495

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

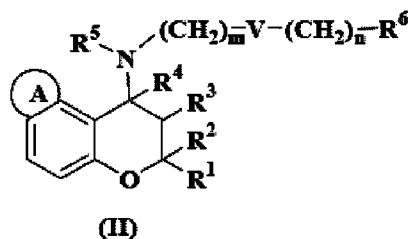
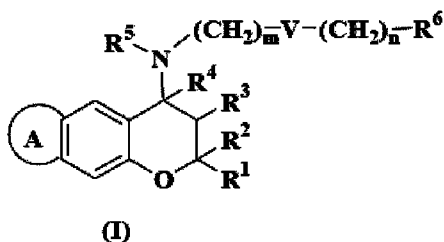
C07D 515/04 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20064819	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.03.23 PCT/JP2005/06004
(22)	Inng.dag	2006.10.23	(85)	Videreføringsdag	2006.10.23
(24)	Løpedag	2005.03.23	(30)	Prioritet	2004.03.23, JP, 2004-084605
(41)	Alm.tilgj	2006.10.23			
(45)	Meddelt	2016.12.19			
(73)	Innehaver	Nissan Chemical Industries Ltd, 7-1, Kanda-Nishiki-cho 3-chome, Chiyoda-ku, JP-101-0054 TOKYO, Japan Kazuhiko Ohrai, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Chemical Research Laboratories, 722-1, Tsuboi-cho, JP-274-8507 FUNABASHI-SHI, CHIBA, Japan Yukihiro Shigeta, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Chemical Research LAB, 722-1, Tsuboi-cho, JP-274-8507 FUNABASHI-SHI, CHIBA, Japan Tomoyuki Matsuda, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Biological Research Laboratories, 1470, Oaza Shiraoka, Shiraoka-machi, JP-349-0294 MINAMI-SAITAMA-GUN, SAITAMA, Japan Osamu Uesugi, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Chemical Research Laboratories, 722-1, Tsuboi-cho, JP-274-8507 FUNABASHI-SHI, CHIBA, Japan Takumi Okada, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Chemical Research Laboratories, 722-1, Tsuboi-cho, JP-274-8507 FUNABASHI-SHI, CHIBA, Japan			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Trisyklisk benzopyranforbindelse			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 0693283 A1 EP 0488107 A2 EP 0327127 A1 EP 0409165 A2 JP H024791 A WO 9534547 A1 BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 7, no. 12, 1997, side 1573-1576			
(57)	Sammendrag				

Denne oppfinnelsen vedrører benzopyranderivater med formel (I) eller (II), eller farmasøytisk akseptable salter derav hvori R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er hydrogenatom, C_{1-6} alkylgruppe eller C_{6-14} arylgruppe, R^3 er hydrogenatom eller C_{1-6} alkylkarbonyloksygruppe, eller sammen med R^4 danner en binding, R^4 er hydrogenatom, eller sammen med R^3 danner en binding, m er et heltall fra 0 til 4, n er et heltall fra 0 til 4, V er en enkeltbinding, CR^7R^8 , NR^9 , O, S, SO eller SO_2 , R^5 er hydrogenatom eller C_{1-6} alkylgruppe, R^6 er hydrogenatom, C_{1-6} alkylgruppe, C_{3-8} cykloalkylgruppe, C_{3-8} cykloalkenylgruppe, aminogruppe, C_{1-6} alkylaminogruppe, diC₁₋₆ alkylaminogruppe, C_{6-14} arylaminogruppe, C_{2-9} heteroarylaminogruppe, C_{6-14} arylgruppe, C_{2-9} heteroarylgruppe eller C_{2-9} heterocyklgruppe, A er 5-, 6- eller 7-leddet ring fusjonert med benzenring, som komponentatomer i ringen kan oksygenatom, nitrogenatom eller svovelatom være inkludert i et antall av 1 til 3 alene eller i kombinasjon derav, antallet av umettede bindinger i ringen er 1, 2 eller 3 inklusive en umettet binding av benzenringen som fusjoneres, karbonatomer som utgjør ringen kan være karbonyl eller tiokarbonyl. Disse forbindelsene er anvendbare som et anti-arytmisk middel.



Teknisk område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører benzopyranderivater, beskrevet i krav 1 som har en prolongasjonseffekt på den refraktoriske periode, hvilke anvendes for fremstilling av medikamenter til behandling av arytmi i pattedyr inklusive mennesker.

5 Bakgrunn

Som benzopyranderivater er 4-acylaminobenzopyranderivater eksemplifisert ved Cromakalim som er kjent fra f.eks. Japansk Patent fremlagt nr. Sho 58-67683. Disse 4-acylaminobenzopyranderivater eksemplifisert ved Cromakalim er kjent for å åpne ATP-sensitive K⁺-kanaler og slik være effektive for behandling av hypertensjon og astma, men det har ikke vært noen bemerkning om behandling av arytmi basert på prolongasjonseffekt på den refraktoriske periode.

I tillegg rapporteres det at 4-aminobenzopyranderivater som har β 3-reseptorstimulerende virkning og er antatt å være effektiv for behandling av korpulens (f.eks., WO 03/014113), men det har ikke vært noen bemerkning om behandling av arytmi basert på prolongasjonseffekt på den refraktoriske periode i dette dokumentet.

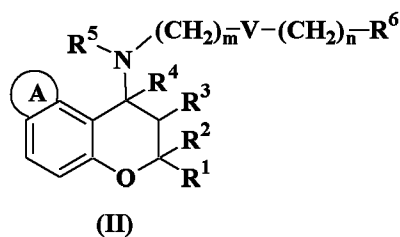
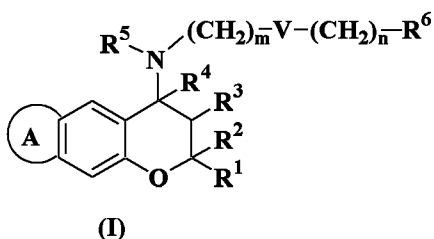
Beskrivelse av oppfinnelsen

I mellomtiden har konvensjonelle anti-arytmiske midler som har prolongasjonseffekt på den refraktoriske periode som hovedmekanisme (som f.eks. Klasse I-legemidler av anti-arytmisk middel – klassifiseringen i henhold til Vaughan Williams, eller d-sotalol eller dofetilide tilhørende Klasse III) terapeutiske problemer ved å indusere høyst farlig arytmi ledende til plutselig død fra f.eks. *torsades de pointes* blant annet på grunn av prolongering av aksjonspotensialet i ventrikulær muskel korrelert til prolongasjonseffekten på den refraktoriske periode. Således har behandlingsmidler med mindre negative effekter vært svært ønsket.

Oppfinnerne har undersøkt forbindelser som har prolongasjonseffekt på den refraktoriske periode selektivt for atriummuskel heller enn for ventrikulær muskel for å kunne løse problemene, og fant følgelig at forbindelser med formel (I) eller (II) har prolongasjonseffekt på den refraktoriske periode selektivt for atriummuskel uten noen som helst innvirkning på den refraktoriske periode og aksjonspotensialet i ventrikulær muskel. Således er den foreliggende oppfinnelse oppnådd.

Det vil si, den foreliggende oppfinnelse vedrører de følgende aspekter:

(1) Benzopyranderivat med formel (I) eller (II), eller farmasøytisk akseptable salter derav,



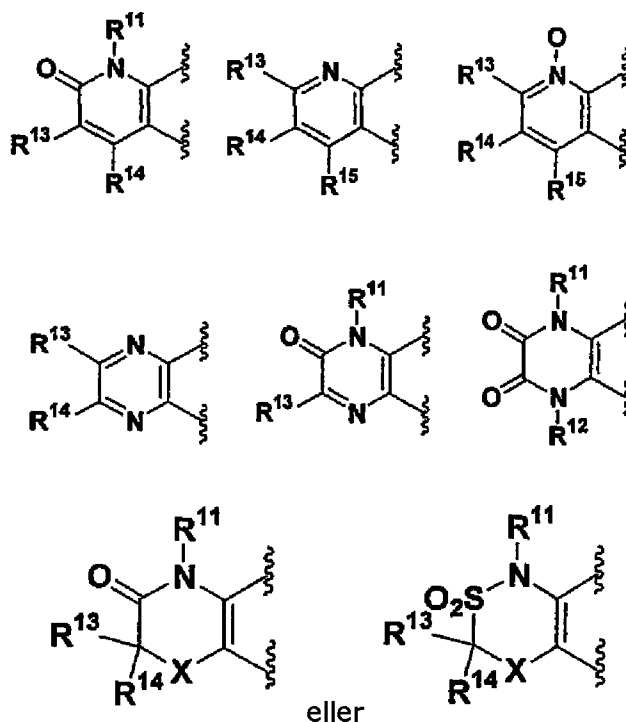
hvor

- 5 - R¹ og R² er metylgrupper;
- R³ er hydroksygruppe;
- R⁴ er et hydrogenatom;
- R⁵ er et hydrogenatom;
- (CH₂)_m-V-(CH₂)_n-enheten er -CH₂CH₂-;
- 10 - R⁶ er en C₂₋₉ heteroarylgruppe innbefattende C₂₋₆-enkeltring heterocyklisk gruppe med 5-7-leddet ring og C₅₋₉-fusjonert dobbeltring heterocyklisk gruppe med atomantall 8-10, hvilket kan inneholde 1-3 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen og svovel alene eller i kombinasjon og som kan være tilfeldig substituert med 1 til 3 R¹⁰, en C₂₋₄ alkylgruppe, C₃₋₈cykloalkylgruppe, C₃₋₈cykloalkenylgruppe som kan
- 15 være tilfeldig substituert med halogen, karboksygruppe eller hydroksygruppe;

hvor

- R¹⁰ er et halogenatom, en hydroksygruppe eller en aminogruppe;

og hvor ringstrukturen A er



- R¹¹ og R¹² er uafhængig af hverandre enten hydrogen eller en C₁₋₆ alkylgruppe;
- R¹³; R¹⁴ og R¹⁵ er uafhængig af hverandre hydrogen, halogen, en cyano-gruppe eller en C₁₋₆ alkylgruppe som kan være substitueret med en hydroksygruppe eller en karboksygruppe;
- X er O, S, SO eller SO₂.

5 (2) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R⁶ er en C₆₋₁₄ arylgruppe som kan være tilfældig substitueret med 1 til 3 halogenatomer eller aminogrupeer.

(3) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R⁶ er en 2-pyridylgruppe, 3-pyridylgruppe eller en 4-pyridylgruppe;

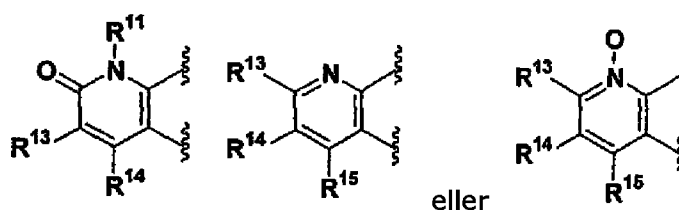
10 (4) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R⁶ er en n-propylgruppe, i-propylgruppe, c-heksylgruppe, 1-c-pentenylgruppe, 2-c-pentenylgruppe, 3-c-pentenylgruppe, 1-c-heksenylgruppe, 2-c-heksenylgruppe eller 3-c-heksenylgruppe;

(5) Benzopyran-derivat ifølge ethvert av punktene (1) – (4) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor benzopyran-derivatet er representert av formel (I).;

(6) Benzopyran-derivat ifølge ethvert av punktene (1) – (5) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

5 - R^6 er en C_{6-14} arylgruppe som kan være tilfeldig substituert med 1 til 3 halogenatomer eller aminogrupper;

- ringstrukturen A er



hvor

10 - R^{11} er et hydrogenatom,

- R^{13} er et hydrogenatom, halogenatom, C_{1-6} -alkylgruppe som kan være substituert med en hydroksygruppe;

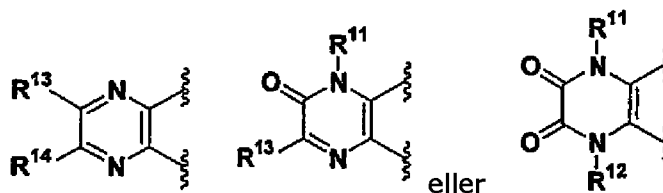
- R^{14} er et hydrogenatom og

15 - R^{15} er et hydrogenatom, halogenatom, C_{1-6} -alkylgruppe som kan være substituert med en hydroksygruppe;

(7) Benzopyran-derivat ifølge et av punktene (1) – (5) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

- R^6 er en C_{6-14} arylgruppe som kan være tilfeldig substituert med 1 til 3 halogenatomer eller aminogrupper

20 - ringstrukturen A er

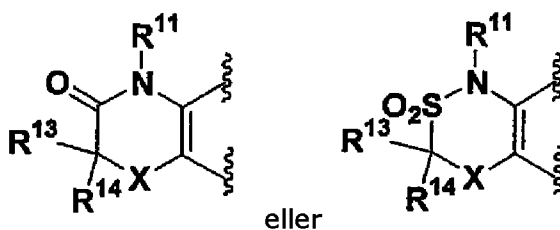


hvor

- R^{11} , R^{12} , R^{13} og R^{14} er hydrogen.

(8) Benzopyran-derivat ifølge ethvert av punktene (1) - (5) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

- R^6 er en C_{6-14} arylgruppe som kan være tilfeldig substituert med 1 til 3 halogenatomer eller aminogrupper;
- ringstrukturen A er



10 hvor

- R^{11} er hydrogen eller en C_{1-6} alkylgruppe;
- R^{13} og R^{14} er hydrogen; og
- X er O.

(9) Benzopyranderivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som er

2,2,7,9-tetrametyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol,

2,2,7-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol,

3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-

g]kinolin-7-karbonitril,
 3,3-dimetyl-1-[(2-fenyletyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin-2-ol,
 7-hidroksimetyl-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 g]kinolin-3-ol,
 5 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-
 3-ol,
 7-klor-4-{[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)metyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-
 pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,
 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(3-fenylpropyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 10 g]kinolin-3-ol,
 7-klor-4-{[2-(4-fluorofenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 g]kinolin-3-ol,
 7-klor-4-{[2-(2-fluorofenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 g]kinolin-3-ol,
 15 7-klor-4-{[2-(4-klorfenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 g]kinolin-3-ol,
 4-{[2-(4-aminofenyl)etyl]amino}-7-klor-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 g]kinolin-3-ol,
 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-{[2-(3-pyridyl)etyl]amino}-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 20 g]quinolin-3-ol,
 7-klor-4-[(2-cyklopentyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 g]quinolin-3-ol,
 7-klor-4-{[2-(1-cyklopentenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-
 pyrano[2,3-*g*]quinolin-3-ol,
 25 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-pentylamino-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]quinolin-3-ol,
 7-klor-4-[(2-cykloheksyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 g]quinolin-3-ol,
 2,2-dimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]quinoksalin-3-ol,
 4-{[2-(2-fluorofenyl)etyl]amino}-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 30 g]quinoksalin-3-ol,
 4-{[2-(4-fluorofenyl)etyl]amino}-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 g]quinoksalin-3-ol,
 2,2-dimetyl-4-(pentylamino)-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]quinoksalin-8-ol,
 4-[(2-cykloheksyletyl)amino]-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 35 g]quinoksalin-3-ol,
 7-hidroksi-6,6-dimetyl-8-[(2-fenyletyl)amino]-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-
 aza-antracen-3-on,
 7-hidroksi-4,6,6-dimetyl-8-[(2-fenyletyl)amino]-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-

aza-antracen-3-on,
 7-hydroksy-6,6-dimetyl-8-[(2-fenyletyl)amino]-1,6,7,8-tetrahydro-4,5-dioksa-1-
 aza-antracen-2-on,
 2,2-dimetyl-4-[(fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol.

5 (10) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 derav, som er 2,2,7-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-
 g]quinolin-3-ol.

(11) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 derav, som er 7-hydroksymetyl-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-
 10 2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol.

(12) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 derav, som er 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-
 pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol.

(13) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 15 derav, som er 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[[2-(3-pyridyl)etyl]amino]-3,4-dihydro-2H-
 pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol.

(14) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 derav, som er 7-klor-4-[2-cykloheksyletyl]amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2H-
 pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol.

20 (15) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 derav, som er 4-[[2-(2-fluorfenyl)etyl]amino]-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-
 pyrano[2,3-g]quinoksalin-3-ol.

(16) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 derav, som er 4-[[2-(2-fluorfenyl)etyl]amino]-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-
 25 pyrano[2,3-g]quinoksalin-3-ol.

(17) Benzopyran-derivat ifølge punkt (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt
 derav, som er 7-hydroksy-6,6-dimetyl-8-[(2-fenyletyl)amino]-1,6,7,8-tetrahydro-
 4,5-dioksa-1-aza-antracen-2-on.

Oppfinnelsen vedrører også

(18) Farmasøytikum omfattende benzopyran-derivatet eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge ethvert av punktene (1) til (17) som en aktiv bestanddel, og

5 (19) Farmasøytikum ifølge punkt (18) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av arytmi.

Forbindelsen i henhold til den foreliggende oppfinnelse har en sterk prolangerings-effekt på den refraktoriske periode og den kan anvendes som et legemiddel for behandling av arytmi.

Beste måte for å utføre oppfinnelsen

10 Respektive substituenten av forbindelser (I) eller (II) i henhold til den foreliggende oppfinnelse er konkret definert nedenfor.

Nedenfor betyr "n" normal, "i" betyr iso, "s" betyr sekundær, "t" betyr tertiær, "c" betyr cyklo, "o" betyr ortho, "m" betyr meta, "p" betyr para, "Ph" betyr fenyl, "Py" betyr pyridyl, "Bn" betyr benzyl, "Me" betyr metyl, "Et" betyr etyl, "Pr" betyr propyl, 15 "Bu" betyr butyl, "Pen" betyr pentyl, "Hex" betyr heksyl, "Ac" betyr acetyl, "Boc" betyr tertiær butoksykarbonyl og "MOM" betyr metoksymetyl i denne spesifiseringen.

Eksempler på C₂₋₄ alkylgruppe er f.eks. etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl og lignende.

Eksempler på C₁₋₆ alkylgruppe er f.eks. metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, i-pentyl, neopentyl, 2,2- 20 dimetylpropyl, 1-heksyl, 2-heksyl, 3-heksyl, 1-metyl-n-pentyl, 1,1,2-trimetyl-n-propyl, 1,2,2-trimetyl-n-propyl, 3,3-dimetyl-n-butyl og lignende.

Fortrinnsvis kan metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, n-pentyl og i-pentyl nevnes.

25 Eksempler på C₃₋₈ cykloalkylgruppe er f.eks. c-propyl, c-butyl, i-metyl-c-propyl, 2-metyl-c-propyl, c-pentyl, 1-metyl-c-butyl, 2-metyl-c-butyl, 3-metyl-c-butyl, 1,2-dimetyl-c-propyl, 2,3-dimetyl-c-propyl, 1-etyl-c-propyl, 2-etyl-c-propyl, c-heksyl, c-heptyl, c-oktyl, 1-metyl-c-heksyl, 2-metyl-c-heksyl, 3-metyl-c-heksyl, 1,2-dimetyl-c-heksyl, 2,3-dimetyl-c-propyl, 1-etyl-c-propyl, 1-metyl-c-pentyl, 2-metyl-c-pentyl,

3-metyl-c-pentyl, 1-etyl-c-butyl, 2-etyl-c-butyl, 3-etyl-c-butyl, 1,2-dimetyl-c-butyl, 1,3-dimetyl-c-butyl, 2,2-dimetyl-c-butyl, 2,3-dimetyl-c-butyl, 2,4-dimetyl-c-butyl, 3,3-dimetyl-c-butyl, 1-n-propyl-c-propyl, 2-n-propyl-c-propyl, 1-i-propyl-c-propyl, 2-i-propyl-c-propyl, 1,2,2-trimetyl-c-propyl, 1,2,3-trimetyl-c-propyl, 2,2,3-trimetyl-c-propyl, 1-etyl-2-metyl-c-propyl, 2-etyl-1-metyl-c-propyl, 2-etyl-2-metyl-c-propyl, 2-etyl-3-metyl-c-propyl, og lignende.

Fortrinnsvis kan c-pentyl og c-heksyl nevnes.

Eksempler på C_{3-8} cykloalkenylgruppe er f.eks. 1-c-pentenyl, 2-c-pentenyl, 3-c-pentenyl, 1-metyl-2-c-pentenyl, 1-metyl-3-c-pentenyl, 2-metyl-1-c-pentenyl, 2-metyl-2-c-pentenyl, 2-metyl-3-c-pentenyl, 2-metyl-4-c-pentenyl, 2-metyl-5-c-pentenyl, 2-metylen-c-pentyl, 3-metyl-1-c-pentenyl, 3-metyl-2-c-pentenyl, 3-metyl-3-c-pentenyl, 3-metyl-4-c-pentenyl, 3-metyl-5-c-pentenyl, 3-metylen-c-pentyl, 1-c-heksenyl, 2-c-heksenyl, 3-c-heksenyl, 1-c-heptynyl, 2-c-heptynyl, 3-c-heptynyl, 4-c-heptynyl, 1-c-oktynyl, 2-c-oktynyl, 3-c-oktynyl, 4-c-oktynyl, og lignende.

Fortrinnsvis kan 1-c-pentenyl, 2-c-pentenyl, 3-c-pentenyl, 1-c-heksenyl 2-c-heksenyl og 3-c-heksenyl nevnes.

Eksempler på halogenatom er fluoratom, kloratom, bromatom og jodatom. Fortrinnsvis kan fluoratom, kloratom og bromatom nevnes.

Eksempler på C_{6-14} arylgruppe er f.eks. fenyl, o-bifenylyl, m-bifenylyl, p-bifenylyl, α -naftyl, β -naftyl, 1-antryl, 2-antryl, 9-antryl, 1-fenantryl, 2-fenantryl, 3-fenantryl, 4-fenantryl, 9-fenantryl og lignende.

Fortrinnsvis kan fenyl, o-bifenylyl, m-bifenylyl, p-bifenylyl, α -naftyl og β -naftyl nevnes.

C_{2-9} heteroarylgruppe innbefatter C_{2-6} enkeltring heterosyklisk gruppe med 5- til 7-leddet ring og C_{5-9} fusjonert dobbeltring heterosyklisk gruppe med atomantall av 8 til 10, hvilket kan inneholde 1 til 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av oksygenatom, nitrogenatom og svovelatom alene eller i kombinasjon.

Konkrete eksempler på substituenten på forbindelsene anvendt i den foreliggende oppfinnelse er som følger.

Konkrete eksempler på R^1 og R^2 er fortrinnsvis metyl.

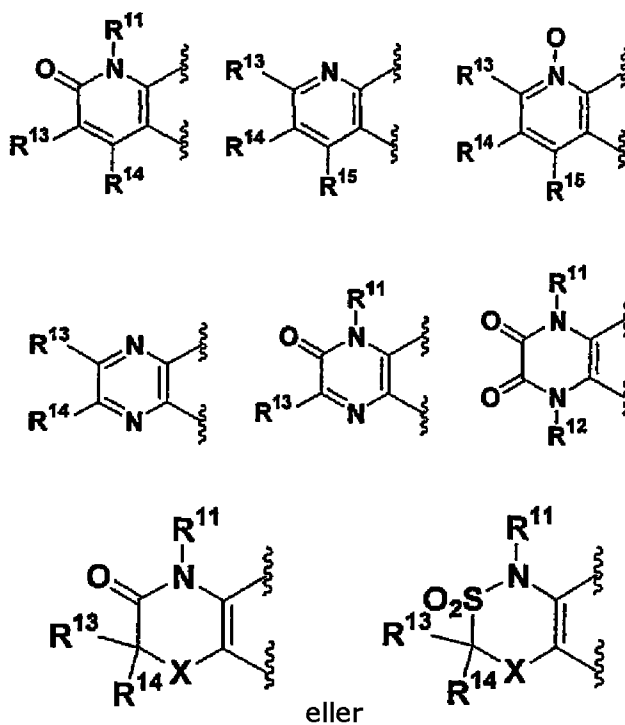
Konkrete eksempler på R^3 er fortrinnsvis hydroksygruppe.

Konkrete eksempler på R^4 er fortrinnsvis hydrogenatom.

Konkrete eksempler på R^5 er fortrinnsvis hydrogenatom.

5 Konkrete eksempler på $-N-(CH_2)_m-V-(CH_2)_n-R^6$ er fortrinnsvis $-CH_2CH_2-$.

Konkrete eksempler på A er fortrinnsvis de følgende 1) og 2).



De foretrukne forbindelser anvendt i den foreliggende oppfinnelse innbefatter de følgende:

10 (1) Et benzopyranderivat med formel (I) eller (II), eller farmasøytisk akseptable
salter derav, hvori både R¹ og R² er metyl, R³ er hydroksygruppe, og R⁴ er hydro-
genatom;

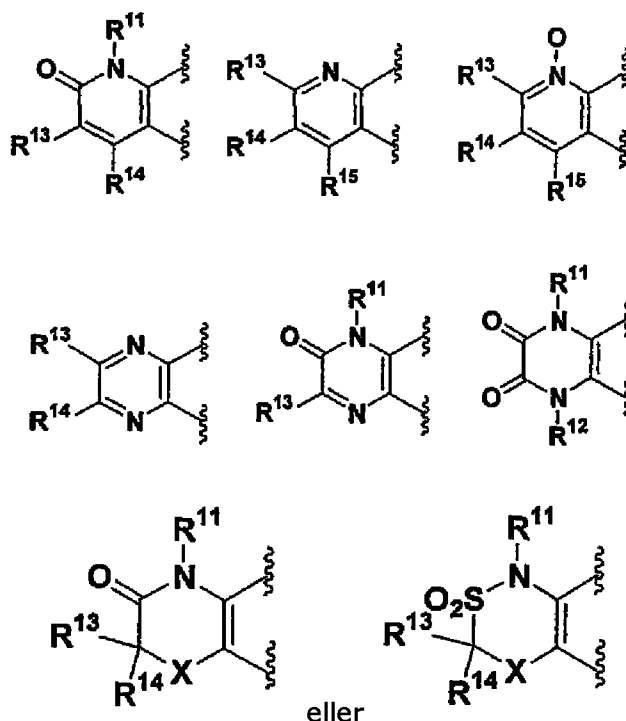
(2) Benzopyranderivatet, eller farmasøytisk akseptable salter derav, som fremstilt i (1), hvilket er forbindelsen med formel (I);

(3) Benzopyranderivatet, eller farmasøytisk akseptable salter derav, som fremstilt i (2), hvori $(CH_2)_m-V-(CH_2)_n$ -enheten er $-CH_2CH_2-$;

(4) Benzopyranderivatet, eller farmasøytisk akseptable salter derav, som fremstilt i (3) R^6 er en C_{2-9} heteroarylgruppe som kan være tilfeldig substituert med 1 til 3 R^{10}

5 (5) Benzopyranderivatet, eller farmasøytisk akseptable salter derav, som fremstilt i (4), $(CH_2)_m-V-(CH_2)_n$ -enheten er $-CH_2CH_2-$;

(6) Benzopyranderivatet, eller farmasøytisk akseptable salter derav, som fremstilt i (3), hvori A er gruppen med formel (VIII)



eller

10 "Me" betyr metyl, "Et" betyr etyl, "Pr" betyr propyl, "Bu" betyr butyl, "Ac" betyr acetyl ($COCH_3$), og "-" betyr en binding.

Forbindelsen i henhold til den foreliggende oppfinnelse har asymmetriske karbonatomer ved 3-posisjonen og 4-posisjonen og er således optiske isomerer derav basert på de asymmetriske karbonatomer til stede, og optisk aktive substanser kan også anvendes ved anvendelse av den foreliggende oppfinnelse, slik som rasemiske modifikasjoner. Videre kan cis- og trans-isomere basert på konfigurasjon ved 3-posisjon og 4-posisjon være inkludert, men trans-isomere foretrekkes.

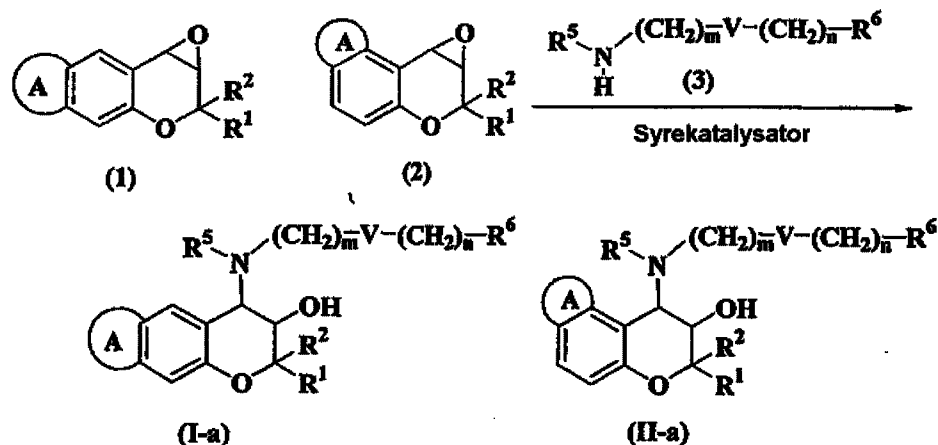
15

Videre kan, når forbindelsene kan danne deres salter, de farmasøytisk akseptable salter derav også anvendes som aktiv ingredienser.

Eksempler på farmasøytisk akseptable salter er f.eks. hydroklorider, hydrobromider, sulfater, metansulfonater, acetater, benzoater, tartrater, fosfater, laktater, maleater, fumarater, malater, glukonater, salicylater og lignende.

Fortrinnsvis kan hydroklorider, maleater og metansulfonater nevnes.

Forbindelsen med formel (I-a) eller (II-a) som er forbindelsen med formel (I) eller (II) hvori R^4 er hydrogenatom og R^3 er hydroksygruppe kan oppnås ved å reagere forbindelsen med formel (1) eller (2) med forbindelsen med formel (3) i et inert løsemiddel som vist i den skjematisk fremstillingen nedenfor.



Som løsningsmidlene anvendt i reaksjonen av forbindelsen med formel (1) eller (2) med forbindelsen med formel (3) kan de følgende nevnes.

Sulfoksidtype løsningsmidler er f.eks. dimetylsulfoksid; amidtype løsningsmidler er f.eks. dimetylformamid og dimetylacetamid; etertype løsningsmidler er f.eks. dietyler, dimetoksyetan, tetrahydrofuran og dioksan; halogentype løsningsmidler er f.eks. diklormetan, kloroform og diklorethan; nitriltype løsningsmidler er f.eks. acetonitril og propionitril; aromatisk hydrokarbontype løsningsmidler er f.eks. benzen og toluen; hydrokarbontype løsningsmidler er f.eks. heksan og heptan; estertype løsningsmidler er f.eks. etylacetat; alkoholtype løsningsmidler er f.eks. metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol og etylenglykol; og vann kan nevnes. Videre kan reaksjonen utføres i fravær av løsningsmidler. Fortrinnsvis kan etertype løsningsmidler, nitriltype løsningsmidler og alkoholtype løsningsmidler nevnes.

Reaksjonstemperaturen er generelt fra -80°C til refluks temperaturen av reaksjonsløsningen, fortrinnsvis fra -10°C til 100°C .

Det molare forholdet av reaksjonsmaterialene er innen området 0,5-4,0, fortrinnsvis 1,0-2,0, for forbindelse (3)/forbindelse (1) eller (2).

- 5 Syrekatalytter kan brukes i reaksjonen.

Syrekatalyttene anvendt innbefatter uorganiske syrer som f.eks. saltsyre og svovelsyre, Lewissyre som f.eks. aluminiumklorid, titaniumtetraklorid, bortrifluorid dietyleterkompleks, perklorisyre, litiumperklorat, litiumbromid og ytterbium trifluorometansulfonat.

- 10 Foretrukne syrekatalytter er litiumbromid og litiumperklorat.

Syntesen av optisk aktive forbindelser i forbindelsene med formel (I) eller (II) oppnås ved anvendelse av en fremgangsmåte for optisk oppløsning av racemat (Japansk patent fremlagt nr. Hei 3-141286, US patent nr. 5097037 og EP patent nr. 409165).

- 15 I tillegg oppnås syntese av forbindelsen med formel (1) eller (2) ved anvendelse av den følgende syntesefremgangsmåte:

- Generelle syntesefremgangsmåter av benzopyranring

- 20 Benzopyranringen kan syntetiseres i henhold til kjente fremgangsmåter (fremgangsmåter beskrevet i J. M. Evans et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1127; J. Med. Chem. 1986, 29, 2194; J. T. North et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 3397; så vel som japansk patent fremlagt nr. Sho 56-57785, Sho 56-57786, Sho 58-188880, Hei 2-141, Hei 10-87650 og Hei 11-209366 og lignende);

- Indol eller oksyindol

- 25 T. Sakamoto, et al., Heterocycles, 1986, 24, 31,

M. Belley, et.al., Synthesis, 2001, 222,

A.D. Cross, et al., J. Chem. Soc., 1961, 2714;

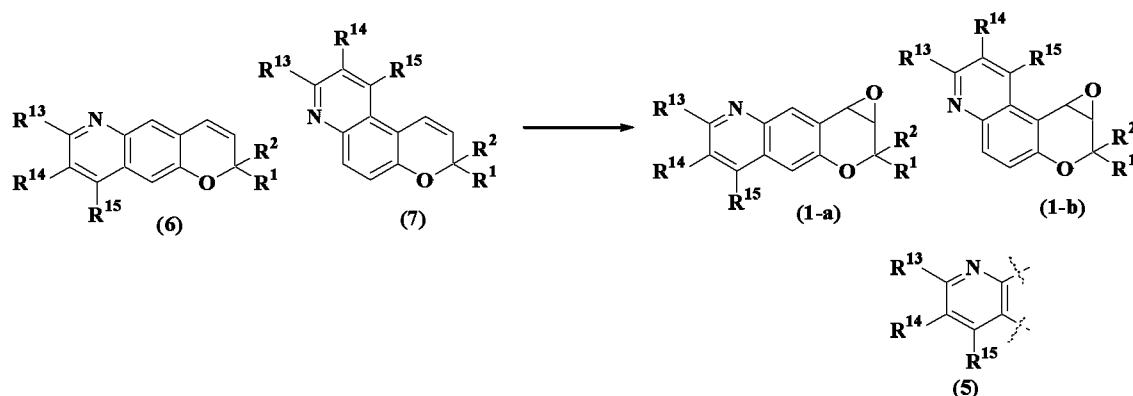
- Imidazolinon

J. Kitteringham, et.al., Synthetic Commun., 2000, 30, 1937;

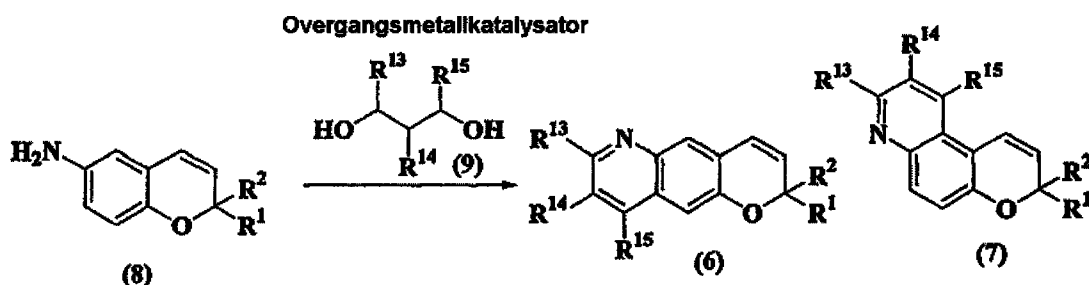
- Kinolin

- 30 S. Imor, et al., Synthetic Commun., 1996, 26, 2197,

- Y. Kitahara, et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 6001,
 A.G. Osborne, et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 181,
 R. T. Shuman, et al., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 738,
 T. Sakamoto, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, 29, 2485,
 5 Y. Tsuji, et al., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 1673,
 Z. Song, et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1993, 30, 17;
 - Kinolinon
 M.R. Sabol, et al., *Synthetic Commun.*, 2000, 30, 427,
 Z-Y. Yang, et al., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 4505,
 10 H-B. Sun, et al., *Synthesis*, 1997, 1249,
 A. Guiotto, et al., *J. Heterocyclic Chem.* 1989, 26, 917,
 K. Konno, et al., *Heterocycles* 1986, 24, 2169,
 E. Fernandez, et al., *Synthesis* 1995, 1362;
 - Benzotiazol eller triazol
 15 N.B. Ambati, et al., *Synthetic Commun.*, 1997, 27, 1487,
 D.E. Burton., et al., *J. Chem. Soc (C)*. 1968, 1268;
 - Kinoksalin eller kinoksalinon
 J.H. Liu, et al., *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 3395,
 J.J. Li, et al., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 4507,
 20 Y. Ahmed, et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, 60, 1145;
 - Benzoaksadinon
 G.H. Jones, et al., *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 295,
 J.L. Wright, et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 3408,
 M. Kluge, et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1995, 32, 395.
- 25 Forbindelsen med formel (1-a) eller (2-a) som er forbindelsen med formel (I) eller
 (II) hvori A er gruppen med formel (5), R^4 er hydrogenatom og R^3 er hydrokso-
 gruppe kan oppnås fra forbindelsen med formel (6) eller (7) i henhold til kjente
 fremgangsmåter (fremgangsmåter beskrevet i J. M. Evans et al., *J. Med. Chem.*
 1984, 27, 1127; *J. Med. Chem.* 1986, 29, 2194; J. T. North et al., *J. Org. Chem.*
 30 1995, 60, 3397; så vel som japansk patent fremlagt nr. Sho 56-57785, Sho 56-
 57786, Sho 58-188880, Hei 2-141, Hei 10-87650 og Hei 11-209366 og lignende).



Forbindelsen med formel (6) eller (7) kan oppnås ved å reagere forbindelse (8) med forbindelse (9) (se, Y. Tsuji et al., J. Org. Chem., 1987, 52, 1673).



Som løsningsmidler anvendt i reaksjonen av forbindelsen med formel (8) med forbindelsen med formel (9) kan de følgende nevnes.

- 5 Sulfoksidtype løsningsmidler eksemplifisert ved dimetylsulfoksid; amidtype løsningsmidler eksemplifisert ved dimetylformamid og dimetylacetamid; etertype løsningsmidler eksemplifisert ved dietyleter, dimetoksyetan, tetrahydrofuran og dioksan; halogentype løsningsmidler eksemplifisert ved diklormetan, kloroform og diklorethan; nitriltype løsningsmidler eksemplifisert ved acetonitril og propionitril;
- 10 aromatisk hydrokarbontype løsningsmidler eksemplifisert ved benzen og toluen; hydrokarbontype løsningsmidler eksemplifisert ved heksan og heptan; estertype løsningsmidler eksemplifisert ved etylacetat; alkoholtype løsningsmidler eksemplifisert ved metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol og etylenglykol; og vann kan nevnes. Videre kan reaksjonen utføres i fravær av løsningsmidler. Fortrinnsvis kan
- 15 etertype løsningsmidler, nitriltype løsningsmidler og alkoholtype løsningsmidler nevnes.

Reaksjonstemperaturen er generelt fra -80°C til refluks temperaturen av reaksjonsløsningen, fortrinnsvis fra -10°C til 200°C.

Det molare forholdet mellom reaksjonsmaterialene er i området 0,1-4,0, fortrinnsvis 0,5-2,0, for forbindelse (8)/forbindelse (9).

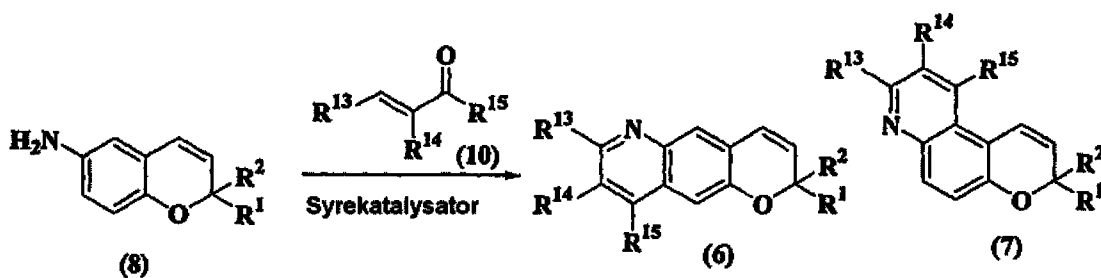
Transisjonsmetallkatalytter og ligander kan brukes i reaksjonen.

Transisjonsmetallkatalyttene anvendt innbefatter ruteniumklorid, diklor-
 5 tris(trifenylfosfin)rutenium, dibromtris(trifenylfosfin)rutenium, dihydridetrakis(trifenylfosfin)rutenium, (η^4 -cyklooktadien)(η^6 -cyklooktatrien)rutenium, diklortrikarbonylruteniumdimer, dodekakarbonyl trirutenium, (η^5 -pentametylcyklopentadienyl)klor(η^4 -cyklooktatrien)rutenium, palladiumacetat, palladiumklorid, diklorbis(trifenylfosfin)palladium, tetrakistrifenylfosfinpalladium,
 10 bis(dibenzylideneacetone)palladium, rhodiumklorid, klortris(trifenylfosfin)rhodium, hydridekarbonyltris(trifenylfosfin)rhodium, hydridetris(trifenylfosfin)rhodium, di- μ -klortetrakarbonyl dirhodium, klorkarbonylbis(trifenylfosfin)iridium, (η^5 -pentametylcyklopentadienyl)dikloriridium dimer, nikkeltetrakistrifenylfosfin, dikoboltoktakarbonyl, (η^5 -cykloopentadienyl)dikarbonylkobolt, og lignende.

15 Fortrinnsvis kan ruteniumklorid nevnes.

Ligandene innbefatter monodentatfosfinligander eksemplifisert ved trimetylfosfin, trietylfosfin, tri-n-propylfosfin, tri-i-propylfosfin, tri-n-butylfosfin, tri-t-butylfosfin, tricykloheksylfosfin, trifenylfosfin og tri(o-tolyl)fosfin, didentatfosfin ligander eksemplifisert ved 1,2-bisdifenylfosfinoetan, 1,3-bisdifenylfosfinopropan, 1,4-
 20 bisdifenylfosfinobutan og 1,2-dietylfosfinoetan, fosfittligander eksemplifisert ved trietylfosfitt, tributylfosfitt, trifenylfosfitt og tri(o-tolyl)fosfitt, fortrinnsvis trifenylfosfin, tri-n-butylfosfin og tri-t-butylfosfin.

Forbindelsen med formel (6) eller (7) kan også oppnås ved å reagere forbindelse (8) med forbindelse (10) i nærvær av en syrekatalytt (se, Y. Kitahara et al., Tetrahedron Lett., 1997, 53, 6001, Z. Song et al., J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 17).
 25



Som løsningsmidler anvendt i reaksjonen av forbindelsen med formel (8) med forbindelsen med formel (10) kan de følgende nevnes.

Sulfoksidtype løsningsmidler eksemplifisert ved dimetylsulfoksid; amidtype løsningsmidler eksemplifisert ved dimetylformamid og dimetylacetamid; etertype løsningsmidler eksemplifisert ved dietyleter, dimetoksyetan, tetrahydrofuran og dioksan; halogentype løsningsmidler eksemplifisert ved diklormetan, kloroform og dikloretan; nitriltype løsningsmidler eksemplifisert ved acetonitril og propionitril; aromatisk hydrokarbontype løsningsmidler eksemplifisert ved benzen og toluen; hydrokarbontype løsningsmidler eksemplifisert ved heksan og heptan; estertype løsningsmidler eksemplifisert ved etylacetat; alkoholtype løsningsmidler eksemplifisert ved metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol og etylenglykol; organisk syretype løsningsmidler eksemplifisert ved eddiksyre og trifluoroeddiksyre; og vann kan nevnes. Videre kan reaksjonen utføres i fravær av løsningsmidler. Fortrinnsvis kan etertype løsningsmidler, nitriltype løsningsmidler, alkoholtype løsningsmidler og organisk syretype løsningsmidler nevnes.

Syrekatalyttene anvendt innbefatter uorganiske syrer eksemplifisert ved saltsyre, svovelsyre, salpetersyre og fosforsyre, organiske sulfonsyrer eksemplifisert ved metansulfonsyre og paratoluensulfonsyre, Lewissyre eksemplifisert ved aluminiumklorid, titanium tetraklorid, bor trifluorid dietyleterkompleks, perklorisyre, sinkklorid, sinkbromid, sinkjodid, jern(III)klorid, jern(II)klorid, kobber(I)klorid og kobber(II)klorid. Fortrinnsvis kan saltsyre og sinkklorid nevnes.

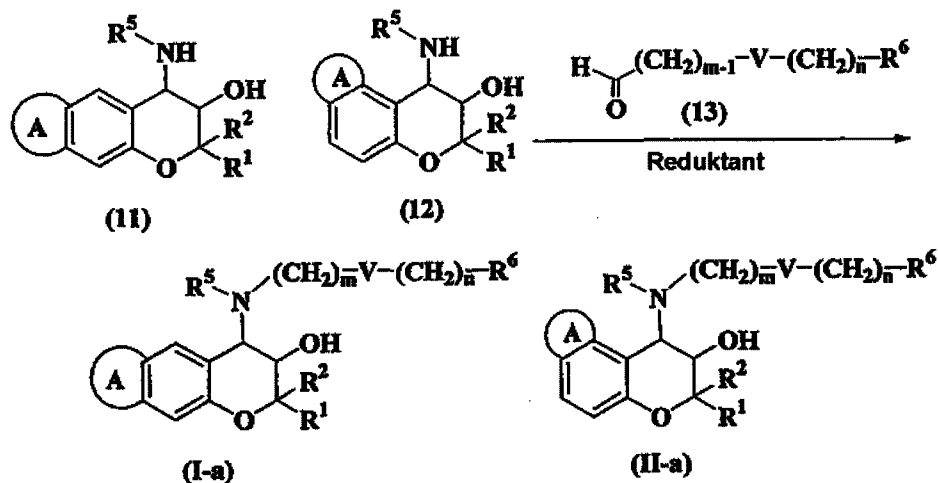
Reaksjonstemperaturen er generelt fra -80°C til refluks temperaturen av reaksjonsløsningen, fortrinnsvis fra -10°C til 200°C .

Det molare forholdet mellom reaksjonsmaterialene er i området 1-10, fortrinnsvis 1-3, for forbindelse (10)/forbindelse (8).

Videre kan synteser av optisk aktive forbindelser i forbindelsene med formel (1) eller (2) oppnås ved å anvende asymmetriske syntetiske fremgangsmåter (PCT japansk translasjon patentpublikasjon nr. Hei 5-507645, japansk patent fremlagt nr. Hei 5-301878 og Hei 7-285983, europeisk patent fremlagt nr. 535377 og U.S. patent nr. 5420314).

Forbindelsen med formel (I-a) eller (II-a) som er forbindelsen med formel (I) eller (II) hvori R^4 er hydrogenatom og R^3 er hydroksygruppe kan oppnås ved å under-

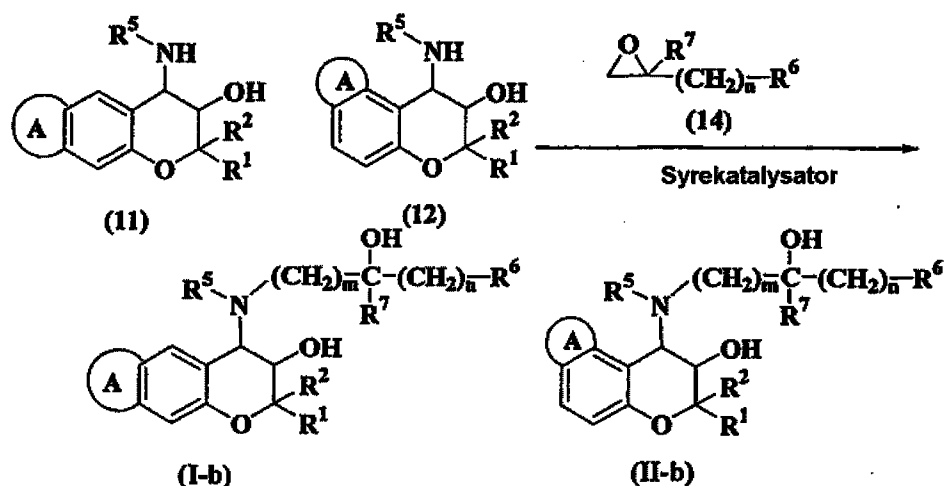
legge forbindelsen med formel (11) eller (12) og forbindelsen med formel (13) re-
duktiv amineringsreaksjon i et inert løsemiddel som vist i den skjematiske fremstil-
lingen nedenfor.



Som løsningsmidler anvendt i reaksjonen av forbindelsen med formel (11) eller
 5 (12) med forbindelsen med formel (13) kan de følgende nevnes.

Sulfoksidtype løsningsmidler eksemplifisert ved dimetylsulfoksid; amidtype løs-
 ningsmidler eksemplifisert ved dimetylformamid og dimetylacetamid; eter-
 type løsningsmidler eksemplifisert ved dietyleter, dimetoksyetan, tetrahydrofuran og diok-
 san; halogentype løsningsmidler eksemplifisert ved diklormetan, kloroform og
 10 dikloreten; nitriltype løsningsmidler eksemplifisert ved acetonitril og propionitril;
 aromatisk hydrokarbontype løsningsmidler eksemplifisert ved benzen og toluen;
 hydrokarbontype løsningsmidler eksemplifisert ved heksan og heptan; estertype
 løsningsmidler eksemplifisert ved etylacetat; alkoholtype løsningsmidler eksemplifi-
 sert ved metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol og etylenglykol; og vann kan
 15 nevnes. Videre kan reaksjonen utføres i fravær av løsningsmidler. Fortrinnsvis kan
 eter- og alkoholtype løsningsmidler nevnes.

Forbindelsen med formel (I-b) eller (II-b) som er forbindelsen med formel (I) eller
 (II) hvori R⁴ er hydrogenatom og R³ er hydroksygruppe, m er 1, V er CR⁷OH kan
 oppnås ved å reagere forbindelsen med formel (11) eller (12) med forbindelsen
 20 med formel (14) i et inert løsemiddel som vist i den skjematiske fremstillingen ne-
 denfor.



Som løsningsmidler anvendt i reaksjonen av forbindelsen med formel (11) eller (12) med forbindelsen med formel (14) kan de følgende nevnes.

Sulfoksidtype løsningsmidler eksemplifisert ved dimetylsulfoksid; amidtype løsningsmidler eksemplifisert ved dimetylformamid og dimetylacetamid; etertype løsningsmidler eksemplifisert ved dietyleter, dimetoksyetan, tetrahydrofuran og dioksan; halogentype løsningsmidler eksemplifisert ved diklormetan, kloroform og dikloretan; nitriltype løsningsmidler eksemplifisert ved acetonitril og propionitril; aromatisk hydrokarbontype løsningsmidler eksemplifisert ved benzen og toluen; hydrokarbontype løsningsmidler eksemplifisert ved heksan og heptan; estertype løsningsmidler eksemplifisert ved etylacetat; alkoholtype løsningsmidler eksemplifisert ved metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol og etylenglykol; og vann kan nevnes. Videre kan reaksjonen utføres i fravær av løsningsmidler. Fortrinnsvis kan alkoholtype løsningsmidler nevnes.

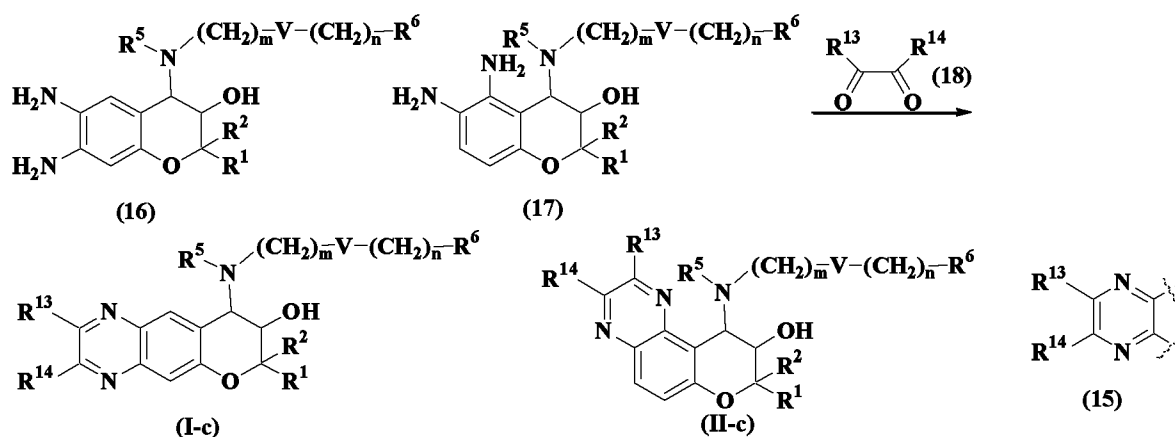
Reaksjonstemperaturen er generelt fra -80°C til refluks temperaturen av reaksjonsløsningen, fortrinnsvis fra -10°C til 100°C.

Det molare forholdet mellom reaksjonsmaterialene er i området 0,5-4,0, fortrinnsvis 1,0-2,0, for forbindelse (14)/forbindelse (11) eller (12).

Syrekatalyttene anvendt innbefatter uorganiske syrer eksemplifisert ved saltsyre og svovelsyre, Lewissyre eksemplifisert ved aluminiumklorid, titaniumtetraklorid, bortrifluorid dietyleterkompleks, perklorisyre, litiumperklorat, litiumbromid og ytterbium trifluorometansulfonat.

Foretrukne syrekatalytter er litiumbromid og litiumperklorat.

Forbindelsen med formel (I-c) eller (II-c) som er forbindelsen med formel (I) eller (II) hvori R^4 er hydrogenatom, R^3 er hydroksygruppe og A er gruppen med formel (15) kan også oppnås ved å reagere forbindelsen med formel (16) eller (17) med forbindelsen med formel (18) i et inert løsemiddel som vist i den skjematiske fremstillingen nedenfor.



Som løsningsmidler anvendt i reaksjonen av forbindelsen med formel (16) eller (17) med forbindelsen med formel (18) kan de følgende nevnes.

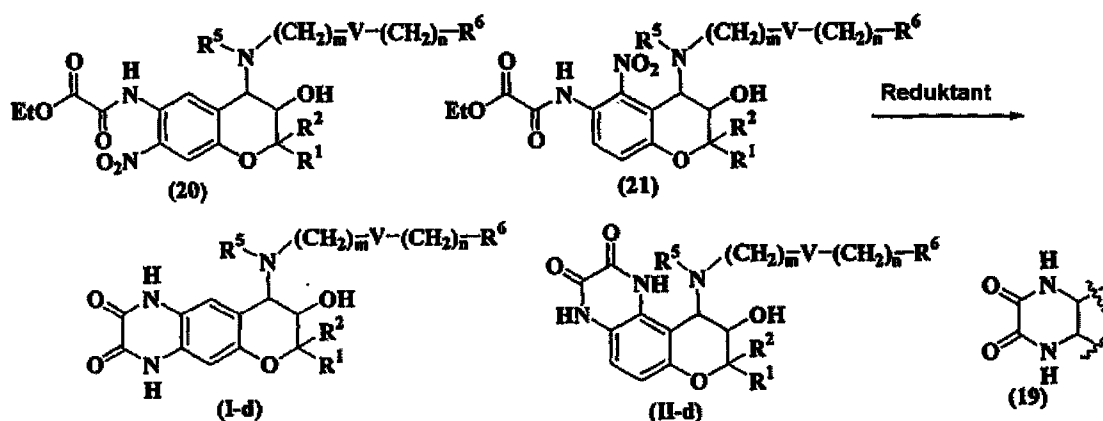
Sulfoksidtype løsningsmidler eksemplifisert ved dimetylsulfoksid; amidtype løsningsmidler eksemplifisert ved dimetylformamid og dimetylacetamid; etertype løsningsmidler eksemplifisert ved dietyleter, dimetoksyetan, tetrahydrofuran og dioksan; halogentype løsningsmidler ved diklormetan, kloroform og dikloretan; nitriltype løsningsmidler eksemplifisert ved acetonitril og propionitril; aromatisk hydrokarbontype løsningsmidler eksemplifisert ved benzen og toluen; hydrokarbontype løsningsmidler eksemplifisert ved heksan og heptan; estertype løsningsmidler eksemplifisert ved etylacetat; alkoholtype løsningsmidler eksemplifisert ved metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol og etylenglykol; og vann kan nevnes. Videre kan reaksjonen utføres i fravær av løsningsmidler. Fortrinnsvis kan alkoholtype løsningsmidler nevnes.

Reaksjonstemperaturen er generelt fra -80°C til refluksstemperaturen av reaksjonsløsningen, fortrinnsvis fra -10°C til 50°C .

Det molare forholdet mellom reaksjonsmaterialene er i området 0,5-4,0, fortrinnsvis 0,8-2,0, for forbindelse (18)/forbindelse (16) eller (17).

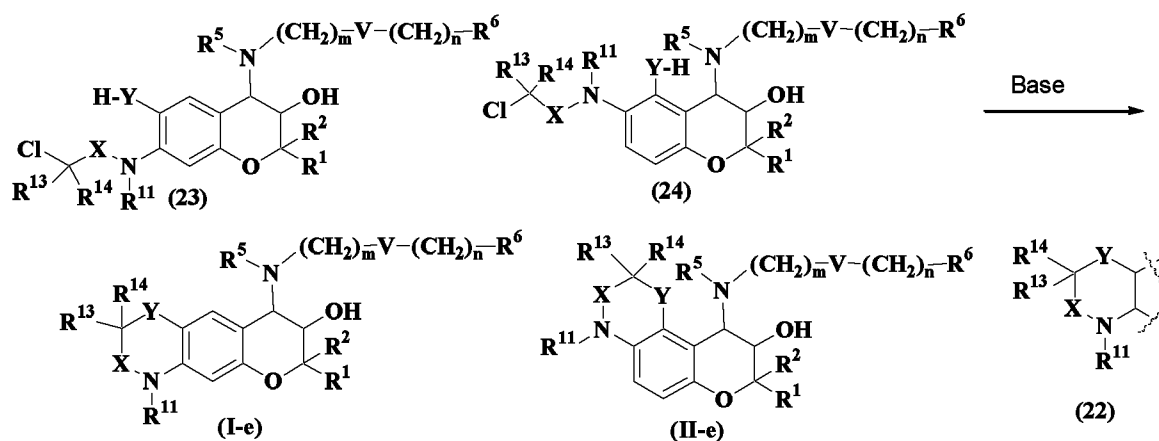
Forbindelsen med formel (I-d) eller (II-d) som er forbindelsen med formel (I) eller (II) hvori R^4 er hydrogenatom, R^3 er hydroksygruppe og A er gruppen med formel (19) kan også oppnås ved å underlegge forbindelsen med formel (20) eller (21) en reduksjonsreaksjon i et inert løsemiddel som vist i den skjematiske fremstillingen nedenfor.

5



Forbindelsen med formel (I-e) eller (II-e) som er forbindelsen med formel (I) eller (II) hvori R^4 er hydrogenatom, R^3 er hydroksygruppe og A er gruppen med formel (22) (X er SO_2 eller CO, og Y er S eller O) kan også oppnås ved å underlegge forbindelsen med formel (23) eller (24) en ringsluttungsreaksjon i et inert løsemiddel som vist i den skjematiske fremstillingen nedenfor.

10



Forbindelsene med formel (I) eller (II) som ikke er inkludert i forbindelsene av formlene (I-a til I-e) og (II-a til II-e), det vil si, forbindelsene med formel (I) eller (II) hvori R^3 og R^4 er sammen en binding, eller R^4 er hydrogenatom og R^3 er C_{1-6} alkylkarbonyloksygruppe, kan produseres ved en fremstillingsfremgangsmåte på lignende måte som den beskrevet i japansk patent fremlagt nr. Sho 52-91866 og Hei 10-87650.

15

Som beskrevet ovenfor, har oppfinnerne av den foreliggende oppfinnelse funnet at forbindelsen med formel (I) eller (II) har en sterk prolongeringseffekt på den refraktoriske periode. Prolongasjonseffekten på den refraktoriske periode er en av mekanismene av anti-arytmisk virkning og er en viktig indikator ved bedømmelse av effektiviteten i klinisk arytmi. Konvensjonelle anti-arytmiske midler har prolongasjonseffekt på den refraktoriske periode som hovedmekanisme (som f.eks. d-sotalol tilhørende Klasse III av den anti-arytmiske middel-klassifiseringen i henhold til Vaughan Williams) har vært de terapeutiske problemer i å indusere høyst farlig arytmi som fører til plutselig død fra f.eks. *torsades de pointes* blant annet på grunn av prolongering av aksjonspotensialet i ventrikulær muskel korrelert til prolongasjonseffekten på den refraktoriske periode, og således blir det terapeutiske problem i arytmi hovedsaklig av atrialsk muskel (som f.eks. supraventrikulær takykardi, atrialsk hjertebank, atrialsk fibrillering og lignende).

For å kunne løse problemene utførte oppfinnerne av den foreliggende oppfinnelse undersøkelse av forbindelser som har prolongasjonseffekt på den refraktoriske periode selektivt for atriummuskel i forhold til ventrikulær muskel, og fant at forbindelsen med formel (I) eller (II) har en prolongeringseffekt på den refraktoriske periode selektivt for atriummuskel uten å påvirke den refraktoriske periode og aksjonspotensialet i ventrikulær muskel. Forskjellen mellom oppfinnernes funn og den tidligere fagkunnskapen er i å tilveiebringe prolongasjonseffekten på den refraktoriske periode selektivt for atriummuskel til denne forbindelsegruppen, hvilket kan vises ved de kjensgjerninger at det ikke er noen påvirkning på aksjonspotensialets varighet i isolert ventrikulærmuskel og det er ingen påvirkning på QT i elektrokardiogrammet hos bedøvede dyr. Fra ovenfor viser forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelse ingen induserende virkning på arytmi i ventrikulær muskel, og således kan de bidra til mye tryggere anvendelse i arytmi hovedsaklig av atrialsk muskel i sammenligning med tidligere fagkunnskap. Den foreliggende tekniske kunnskap er fordelaktig for terapeutiske eller forebyggende anvendelser som anti-atrialsk fibrilleringsmidler, anti-atrialsk hjerteflimmermidler og anti-atrialsk takykardimidler relatert til paroksysmale, kronisk, preoperative, intraoperative eller postoperative atrialsk arytmi, prevensjon av progresjonen som fører til embolus på grunn av arytmi av atrialsk natur, prevensjon av progresjon som fører til ventrikulær arytmi eller takykardi fra atrialsk arytmi eller takykardi, og avverge livstruende prognoser på grunn av forebyggende virkning på atrialsk arytmi eller takykardi ledende til ventrikulær arytmi eller takykardi.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning eller en veterinærmedisinsk farmasøytisk sammensetning inneholdende en forbindelse med formel (I) eller (II) i en effektiv mengde for disse behandlinger.

5 Som administreringsformer av forbindelsen i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan parenterale administreringsformer slik som injeksjoner (subkutane, intravenøse, intramuskulære og intraperitoneale injeksjoner), salver, suppositorier, aerosoler og lignende, og orale administreringsformer som f.eks. tabletter, kapsler, granuler, piller, siruper, løsninger, emulsjoner, suspensjoner og lignende kan nevnes.

10 Legemiddelet eller veterinærmedisinsk farmasøytisk sammensetning beskrevet ovenfor inneholder forbindelsen i henhold til den foreliggende oppfinnelse i en mengde av omtrent 0,01-99,5%, fortrinnsvis omtrent 0,1-30%, basert på sammensetningens totale vekt.

15 I tillegg til forbindelsen i henhold til den foreliggende oppfinnelse, eller sammensetningen inneholdende forbindelsen, kan andre farmasøytiske eller veterinærmedisinsk farmasøytisk aktive forbindelser inkluderes.

Videre kan disse sammensetningene inneholde flere forbindelser i henhold til den foreliggende oppfinnelse.

20 Mengde av forbindelsen i henhold til den foreliggende oppfinnelse som skal anvendes i klinisk administrering, kan variere avhengig av pasientens alder, vekt og sensitivitet, symptomatisk tilstand og lignende, men en effektiv mengde i klinisk administrering er generelt omtrent 0,003-1,5 g, fortrinnsvis 0,01-0,6 g, per dag for voksne.

Forbindelsen i henhold til den foreliggende oppfinnelse formuleres for administrering ved konvensjonelle farmasøytiske metoder.

25 Det er tabletter, kapsler, granuler og piller for oral administrering som fremstilles ved anvendelse av eksipienter som f.eks. sukrose, laktose, glukose, stivelse og mannitol; bindere som f.eks. hydroksypropylcellulose, sirup, tyggedrops arabic, gelatin, sorbitol, tragakanth, metylcellulose og polyvinylpyrrolidon; desintegratorer som f.eks. stivelse, carboksymetylcellulose eller dets kalsiumsalt, mikrokrySTALLINSK cellulose og polyetylenglykol; smøremidler som f.eks. talkum, magnesium eller kal-

30

siumstearat, og silika; smørende midler som f.eks. natriumlaurat og glyserol og lignende.

Injeksjoner, løsninger, emulsjoner, suspensjoner, siruper og aerosoler fremstilles ved anvendelse av løsningsmidler for de aktive komponenter som f.eks. vann, etyl-
 5 alkohol, isopropylalkohol, propylenglykol, 1,3-butylen glykol og polyetylenglykol; overflateaktive stoffer som f.eks. sorbitan fettsyreester, polyoksyetylen sorbitan fettsyreester, polyoksyetylen fettsyreester, polyoksyetylen eter av hydrogenert kastorolje og lecitin; suspenderende midler som f.eks. karboksymetyl natriumsalt, cellulosederivater som f.eks. metylcellulose eller lignende, og naturlige gummi som
 10 f.eks. tyggedrops arabic, tragakanth eller lignende; og conserveringsmidler som f.eks. p-hydroksybenzosyreestere, benzalkoniumklorid, sorbinsyresalter og lignende.

For salver som er transdermalt adsorptive legemidler anvendes, f.eks., hvit vaselin, flytende parafin, høyere alkoholer, Macrogol-salver, hydrofile salver, vandige gel-
 15 type baser og lignende.

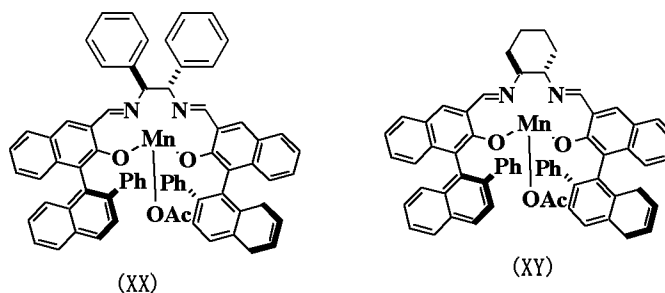
Suppositorier fremstilles ved anvendelse av, f.eks., kakaofett, polyetylenglykol, lanolin, fettsyre triglyserid, kokosnøttolje, polysorbat og lignende.

Eksempler

Den foreliggende oppfinnelse illustreres i detalj ved eksemplene som følger, men
 20 den foreliggende oppfinnelse begrenses ikke til disse eksemplene.

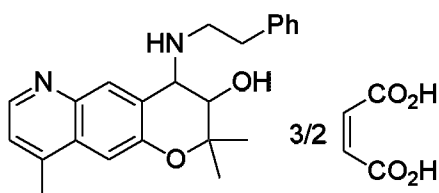
[Synteseeksempler]

Videre betyr Ph,Ph salen mangankompleks (XX) og Cyc,Ph salen mangankompleks (XY) optisk aktive forbindelser med formelen nedenfor hvilket ble syntetisert i henhold til fremgangsmåten lignende en beskrevet i japansk patent fremlagt nr. Hei 7-
 25 285983.

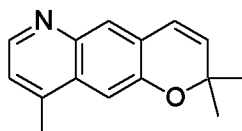


Synteseeksempel 1

2,2,9-Trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol
3/2 maleat

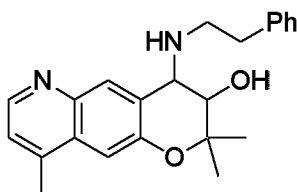


2,2,9-Trimetyl-2H-pyrano[2,3-g]kinolin



- 5 Til en løsning av 6-amino-2,2-dimetylkromen (10,1 g, 57,7 mmol) i etanol (500 ml) ble metylvinylketon (33,0 ml, 404 mmol), m-nitrobenzensulfonsyre (21,1 g, 104 mmol), sinkklorid (1,97 g, 14,4 mol) og 35% saltsyre (24 ml, 289 mmol) tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved 110 °C i 5 timer. Ved slutten av reaksjonen ble etanol destillert av, vann ble tilsatt, og den resulterende løsningen ble nøytralisert med natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensert ved medium trykk kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=3/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 38%).
- 10
- 15 Brunt amorft produkt
- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1,51(s, 6H), 2,59(d, $J=0,6$ Hz, 3H), 5,90(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,59(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,11(d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,25(s, 1H), 7,68(s, 1H), 8,57(d, $J=4,4$ Hz, 1H)
- MS(ESI $^+$)m/z; 226 [M+1] $^+$

2,2,9-Trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol



Til en løsning av 2,2,9-trimetyl-2H-pyrano[2,3-g]kinolin (530 mg, 2,35 mmol) i dimetylsulfoksid (8 ml) ble N-bromsuccinimid (920 mg, 5,17 mmol) og vann (1,6 ml) tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Ved slutten av reaksjonen ble vann tilsatt reaksjonsløsningen, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, ble tilsatt vannfasen og den resulterende løsningen ble videre ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble tørket over vannfri magnesiumsulfat og løsemiddelet ble destillert av for å oppnå et uforedlet produkt av 3-brom-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol. Ved romtemperatur, 1,4-dioksan (30 ml) og 1 mol/l natriumhydroksid, vandig løsning, (5,64 ml) ble tilsatt dertil, og den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Ved slutten av reaksjonen ble vann tilsatt reaksjonsløsningen, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, tørket over vannfri magnesiumsulfat og løsemiddelet ble destillert av for å oppnå et uforedlet produkt av 3,4-epoksy-2,2,5-trimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin. Til resten ble 1,4-dioksan (3,2 ml), litiumperklorat (250 mg, 2,35 mmol) og 2-fenyletylamin (0,35 ml, 2,82 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 75°C i 5 timer. Ved slutten av reaksjonen ble natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, tilsatt reaksjonsløsningen, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, den organiske fasen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten renset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=1/1) og målproduktet ble oppnådd (3-steg, utbytte: 26%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1,26(s, 3H), 1,55(s, 3H), 2,59(s, 3H), 2,83(t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,96-3,12(m, 3H), 3,60(d, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,88(dd, $J=1,1$ Hz, 10,5 Hz, 1H), 7,13(d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,18-7,32(m, 6H), 7,98(d, $J=1,1$ Hz, 1H), 8,60(d, $J=4,4$ Hz, 1H)

MS(ESI $^+$)m/z; 363 [M+1] $^+$

Til en løsning av 2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
g]kinolin-3-ol (219 mg, 0,60 mmol) i etylacetat (3 ml) ble en løsning av maleinsyre
(77 mg, 0,66 mmol) i etylacetat (1 ml) tilsatt dråpevis, den resulterende reaksjons-
løsningen ble avkjølt til 0 °C, heksan (10 ml) ble tilsatt dertil, og det utfelte faste
5 stoffet ble filtrert av for å oppnå 2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-
2*H*-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol 3/2 maleat (utbytte: 72%).

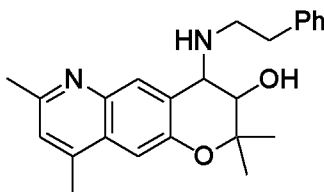
Gult krystallinsk stoff

mp; 172-174 °C (dekomposisjon)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ; 1,17(s, 3H), 1,50(s, 3H), 2,59(s, 3H), 2,94-3,37(m, 4H),
10 4,10(dd, *J*=6,1 Hz, 9,4 Hz, 1H), 4,72(d, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,09(s, 3H), 6,33(d, *J*=6,1
Hz, 1H), 7,23-7,35(m, 6H), 7,42(s, 1H), 8,43(s, 1H), 8,66(d, *J*=4,1 Hz, 1H)

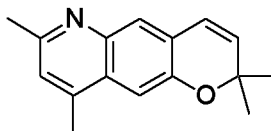
Synteseeksempel 2

2,2,7,9-Tetrametyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-g]kinolin-3-
ol



15 Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 1.

2,2,7,9-Tetrametyl-2*H*-pyrano[2,3-g]kinolin



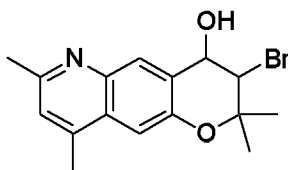
(Utbytte: 59%)

Svart brunt oljeaktig produkt

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1,49(s, 6H), 2,54(s, 3H), 2,62(s, 3H), 5,86(d, *J*=9,9 Hz, 1H),
20 6,55(d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,00(s, 1H), 7,20(s, 1H), 7,60(s, 1H)

MS(ESI⁺)*m/z*; 240[M+1]⁺

3-Brom-2,2,7,9-tetrametyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-g]kinolin-4-ol



(Utbytte: 82%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1,47(s, 3H), 1,68(s, 3H), 2,58(s, 3H), 2,70(s, 3H), 4,28(d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,14(d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,08(s, 1H), 7,28(s, 1H), 8,37(s, 1H)

MS(ESI $^+$) m/z ; 336, 338 $[\text{M}+1]^+$

- 5 2,2,7,9-Tetrametyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol (utbytte: 17%)

Hvitt krystallinsk stoff

mp; 144-147 °C

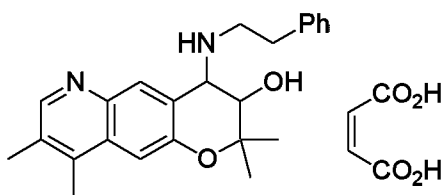
- 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1,25(s, 3H), 1,54(s, 3H), 1,90(br s, 1H), 2,55(s, 3H), 2,65(s, 3H), 2,81(t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,97-3,10(m, 2H), 3,19(br s, 1H), 3,58(d, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,85(d, $J=10,5$ Hz, 1H), 7,04(s, 1H), 7,17-7,31(m, 6H), 7,91(s, 1H)

MS(ESI $^+$) m/z ; 377 $[\text{M}+1]^+$

MS(ESI $^-$) m/z ; 421 $[\text{M}+45]^+$

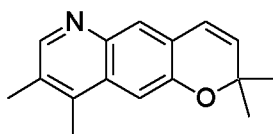
Synteseeksempel 3

- 15 2,2,8,9-Tetrametyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol 1 maleat



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 1.

2,2,8,9-Tetrametyl-2H-pyrano[2,3-g]kinoline

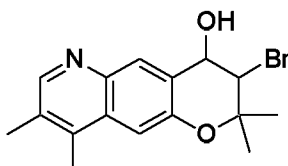


(Utbytte: 50%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1,50(s, 6H), 2,50(s, 3H), 2,66(s, 3H), 5,87(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,57(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,26(s, 1H), 7,63(s, 1H), 8,48(s, 1H)

$\text{MS}(\text{ESI}^+)\text{m/z}$; 240 $[\text{M}+1]^+$

- 5 3-Brom-2,2,7,9-tetrametyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-4-ol



(Utbytte: 65%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1,48(s, 3H), 1,69(s, 3H), 1,80(br s, 1H), 2,46(s, 3H), 2,56(s, 3H), 4,28(d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,15(d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,25(s, 1H), 8,42(s, 1H), 8,57(s, 1H)

- 10 $\text{MS}(\text{ESI}^+)\text{m/z}$; 336, 338 $[\text{M}+1]^+$

2,2,8,9-Tetrametyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat

(Utbytte: 4%)

Hvitt krystallinsk stoff

- 15 mp; 199-203°C

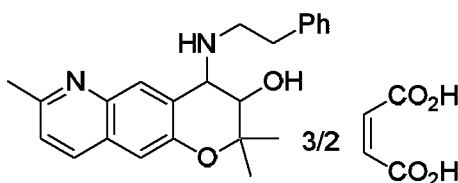
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ; 1,17(s, 3H), 1,50(s, 3H), 2,41(s, 3H), 2,49(s, 3H), 2,89-3,40(m, 4H), 4,07(dd, $J=5,5$ Hz, 9,4 Hz, 1H), 4,66(d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,05(s, 2H), 6,28(d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,22-7,35(m, 5H), 7,43(s, 1H), 8,36(s, 1H), 8,59(s, 1H)

$\text{MS}(\text{ESI}^+)\text{m/z}$; 377 $[\text{M}+1]^+$

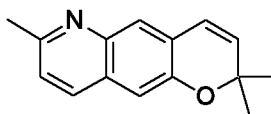
- 20 $\text{MS}(\text{ESI}^-)\text{m/z}$; 421 $[\text{M}+45]^+$

Synteseeksempel 4

2,2,7-Trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 3/2 maleat



2,2,7-Trimetyl-2H-pyrano[2,3-g]kinolin



Til 6-amino-2,2-dimetylkromen (1,00 g, 5,71 mmol) ble 35% saltsyre (1,43 ml, 17,1 mmol), p-kloranil (1,40 g, 5,71 mmol) og n-butanol (1,3 ml) tilsatt ved romtemperatur og temperaturen ble økt til 120°C. En løsning av krotylaldehyd (0,567 ml, 6,84 mmol) i n-butanol (0,52 ml) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt ved 120°C i 20 minutter. En løsning av sinkklorid (0,777 g, 5,71 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 120 °C i 20 minutter. Ved slutten av reaksjonen ble natriumhydrogenkarbonat vanlig løsning tilsatt, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensert ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=2/1), og rekrystallisert med etylacetat for å oppnå målproduktet (utbytte: 22%).

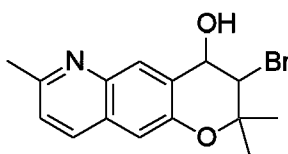
Grått faststoff

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,48(s, 6H), 2,67(s, 3H), 5,87(d, *J*=9,9 Hz, 1H), 6,55(d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,05(s, 1H), 7,16(d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,64(s, 1H), 7,86(d, *J*=8,5 Hz, 1H)

MS(ESI⁺)*m/z*; 226 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)*m/z*; 225 [M]⁺

3-Brom-2,2,7-trimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-4-ol



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 1. (Utbytte: 24%)

(±)-*trans*-2,2,7-Trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol 3/2 maleat

(Utbytte: 12%)

Hvitt krystallinsk stoff

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ; 1,15(s, 3H), 1,48(s, 3H), 2,63(s, 3H), 2,70-3,38(m, 4H), 4,09(dd, *J*=5,8 Hz, 9,4 Hz, 1H), 4,68(d, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,08(s, 3H), 6,29(d, *J*=5,8

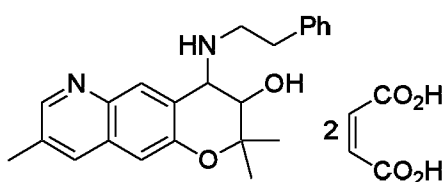
Hz, 1H), 7,22-7,35(m, 6H), 7,40(s, 1H), 8,10(d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,33(s, 1H)

MS(ESI⁺) m/z ; 363 [M+1]⁺

MS(ESI⁻) m/z ; 407 [M+45]⁺

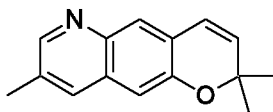
Synteseeksempel 5

- 5 2,2,8-Trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol 2 maleat



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 4.

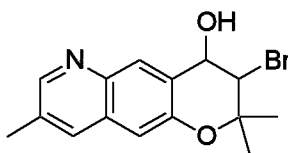
2,2,8-Trimetyl-2H-pyrano[2,3-g]kinolin



(Utbytte: 17%)

- 10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ ; 1,48(s, 6H), 2,45(s, 3H), 5,87(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,56(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,00(s, 1H), 7,64(s, 1H), 7,70(s, 1H), 8,54(d, $J=8,5$ Hz, 1H)
MS(ESI⁺) m/z ; 226 [M+1]⁺

3-Brom-2,2,8-trimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-4-ol



(Utbytte: 54%)

- 15 MS(ESI⁺) m/z ; 322, 324 [M+1]⁺

2,2,8-Trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol 2 maleat

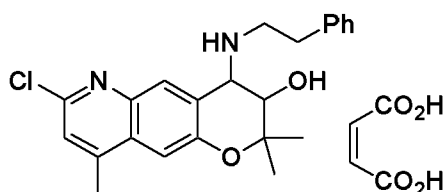
(Utbytte: 20%)

Hvitt krystallinsk stoff

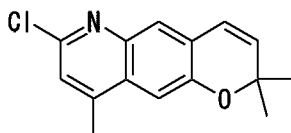
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1,15(s, 3H), 1,49(s, 3H), 2,45(s, 3H), 2,97-3,39(m, 4H), 4,09(dd, $J=6,1$ Hz, 9,4 Hz, 1H), 4,71(d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,15(s, 4H), 6,32(d, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,19-7,36(m, 5H), 7,97(s, 1H), 8,39(s, 1H), 8,67(s, 1H)

5 Synteseeksempel 6

7-Klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol 1 maleat



Til en løsning av 2,2,9-trimetyl-2H-pyrano[2,3-g]kinolin (1,56 g, 6,92 mmol) i kloroform (15,6 ml) ble en løsning av m-klorperbenzosyre (2,61 g, 15,2 mmol) i kloroform (6,4 ml)-metanol (1,6 ml) tilsatt dråpevis ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. Ved slutten av reaksjonen ble reaksjonsløsningen ekstrahert med natriumtiosulfat, vandig løsning, og den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet, kloroform (33 ml) ble p-toluensulfonsyreklorid (1,32 g, 6,92 mmol) og kalsiumhydroksid (0,954 g, 6,92 mmol) tilsatt resten ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 70°C i 3 timer. Ved slutten av reaksjonen ble vann tilsatt reaksjonsløsningen, og den ble ekstrahert med kloroform. Den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=2/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 67%).

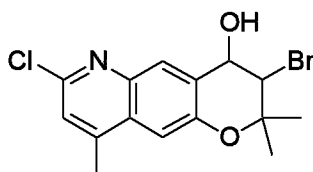


Blekt, gult faststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1,42(s, 6H), 2,48(d, $J=0,8$ Hz, 3H), 5,83(d, $J=9,9$ Hz, 1H),

6,47(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,03(d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,11(s, 1H), 7,50(s, 1H)
 MS(ESI⁺) m/z ; 260 [M+1]⁺

3-Brom-7-klor-2,2,9-trimetyl-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-4-ol



I det følgende ble målforbindelsen fremstilt i henhold til fremgangsmåten i syntese-
 eksempel 1.

(Utbytte: 44%)

MS(ESI⁺) m/z ; 356, 358 [M+1]⁺

7-Klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-
 3-ol 1 maleat

(Utbytte: 58%)

Hvitt krystallinsk stoff

Smp: 221-226 °C (dekomposisjon)

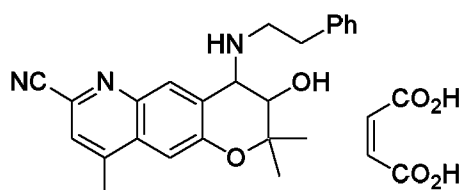
¹H-NMR(DMSO- d_6) δ ; 1,17(s, 3H), 1,49(s, 3H), 2,60(s, 3H), 2,93-3,32(m, 4H),
 4,05(m, 1H), 4,65(d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,05(s, 2H), 6,28(br s, 1H), 7,22-7,34(m,
 5H), 7,43(s, 2H), 8,32(s, 1H)

MS(ESI⁺) m/z ; 397 [M+1]⁺

MS(ESI⁻) m/z ; 441 [M+45]⁺

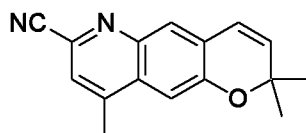
Synteseeksempel 7

3-Hydroksy-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-
 g]kinolin-7-karbonitril 1 maleat



2,2,9-Trimetyl-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-7-karbonitril

34



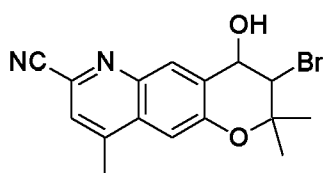
Til en løsning av 2,2,9-trimetyl-2H-pyrano[2,3-g]kinolin (4,36 g, 19,3 mmol) i kloroform (43,6 ml) ble en løsning av m-klorperbenzosyre (7,35 g, 42,6 mmol) i kloroform (17,4 ml)-metanol (4,36 ml) tilsatt dråpevis ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Ved slutten av reaksjonen ble reaksjonsløsningen ekstrahert med natriumtiosulfat, vandig løsning, og den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble acetonitril (19,3 ml), trimetylsilylnitril (7,27 ml, 57,9 mmol) og trietylamin (5,38 ml, 38,6 mmol) tilsatt resten ved romtemperatur, og den resulterende løsningen ble omrørt ved 70 °C i 3,5 timer. Ved slutten av reaksjonen ble natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, tilsatt reaksjonsløsningen, og den ble ekstrahert med kloroform og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=2/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 55%).

Blekt, gult faststoff

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1,52(s, 6H), 2,62(d, $J=0,6$ Hz, 3H), 5,97(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,58(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,23(s, 1H), 7,40(s, 1H), 7,71(s, 1H)

MS(ESI $^+$) m/z ; 251 [M+1] $^+$

3-Brom-4-hydroksy-2,2,9-trimetyl-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-7-karbonitril



I det følgende ble målforbindelsen fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 1.

(Utbytte: 36%)

MS(ESI $^+$) m/z ; 349 [M+1] $^+$

3-Hydroksy-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-7-karbonitril 1 maleat

Hvitt krystallinsk stoff

Smp: 218-220 °C (dekomposisjon)

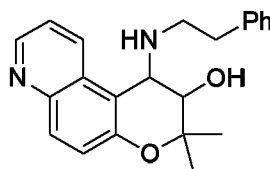
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ; 1,20(s, 3H), 1,51(s, 3H), 2,65(s, 3H), 2,96-3,33(m, 4H),
4,04-4,06(m, 1H), 4,64(br s, 1H), 6,05(s, 2H), 6,29 (br s, 1H), 7,25-7,31(m, 5H),
7,50(s, 1H), 7,85(s, 1H), 8,49(s, 1H)

MS(ESI⁺)m/z; 388 [M+1]⁺

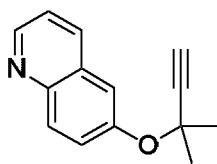
MS(ESI⁻)m/z; 432 [M+45]⁺

Synteseeksempel 8

3,3-Dimetyl-1-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,2-f]kinolin-2-ol



6-[(1,1-dimetyl-2-propynyl)oksy]kinolin



En løsning av 2-metyl-3-butyn-2-ol (2,45 ml, 25,1 mmol) og 1,8-diazabicyklo-
[5,4,0]-7-undecen (4,25 ml, 28,4 mmol) i acetonitril (15,5 ml) ble omrørt ved 0 °C
i 30 minutter, og vannfri trifluoroeddiksyre (3,55 ml, 25,1 mmol) ble tilsatt dråpe-
vis. Den resulterende blandingen ble tilsatt dråpevis til en blandet løsning av 6-
hydroksykinolin (2,43 g, 16,7 mmol), kobber(I)klorid (8,3 mg, 0,0835 mmol), ace-
tonitril (15,5 ml) og 1,8-diazabicyklo-[5,4,0]-7-undecen (4,25 ml, 28,4 mmol) ved
0 °C, og omrørt ved 0 °C i 3 timer. Den resulterende løsningen ble acidifisert med 1
mol/l HCl og ekstrahert med etylacetat, og den resulterende vannfasen ble nøytrali-
sert med natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, ekstrahert med etylacetat, og
tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten
renset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=1/1 til 1/3) og målproduktet
ble oppnådd.

Blekt, gult faststoff

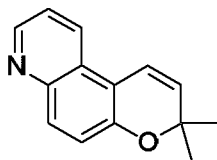
Smp: 65-67 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,86(s, 6H), 2,70(s, 1H), 7,69-7,71(2H), 7,80(s, 1H), 8,33(d,

$J=8,3$ Hz, 1H), 8,45(d, $J=8,3$ Hz 1H), 9,01(br s, 1H)

MS(GC)m/z; 211 [M]⁺

3,3-Dimetyl-3*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin



En løsning av 6-[(1,1-dimetyl-2-propynyl)oksy]kinolin (16,7 mmol) i 1,2-diklorbenzen (10 ml) ble omrørt ved 180 °C i 1 time. Ved slutten av reaksjonen ble løsemiddelet destillert av, og resten ble rekrystallisert med heksan-etylacetat for å oppnå målforbindelsen (2-steg, kvant.).

Grønt krystallinsk stoff

Smp: 104-107 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,54(s, 6H), 5,89(d, $J=10,2$ Hz, 1H), 6,93(d, $J=10,2$ Hz, 1H), 7,50(d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,73(br s, 1H), 8,31(d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,74(d, $J=8,5$ Hz, 1H), 9,03(br s, 1H)

MS(GC)m/z; 211[M]⁺

3,3-dimetyl-1-[(2-fenyletyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin-2-ol

I det følgende ble målforbindelsen fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 1.

Smp: 180-182 °C

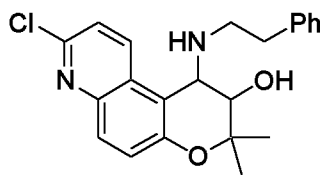
¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,32(s, 3H), 1,44(s, 3H), 1,63(br s, 1H), 2,43(br s, 1H), 2,69-2,84(m, 3H), 2,92-2,97(m, 1H), 3,83(d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,09(d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,10-7,29(m, 6H), 7,86(d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,13(d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,71(dd, $J=1,7$ Hz, 4,1 Hz, 1H)

MS(ESI⁺)m/z; 349 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)m/z; 393 [M+45]⁺

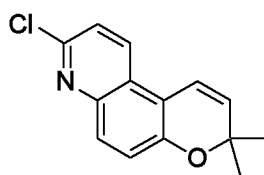
Synteseeksempel 9

8-Klor-3,3-dimetyl-1-[(2-fenyletyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin-2-ol



Ved anvendelse av 3,3-dimetyl-3*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin ble målforbindelsen fremstilt på lignende måte som i fremgangsmåten i synteseeksempel 6.

8-Klor-3,3-dimetyl-3*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin



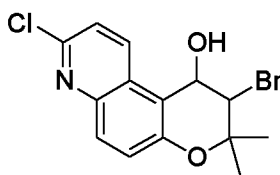
(Utbytte: 82%)

5 Rød-brunt, oljeaktig produkt

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1,49(s, 6H), 5,77(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,87(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,27(d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,34(d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,80(d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,19(d, $J=8,8$ Hz, 1H)

MS(ESI $^+$) m/z ; 246 [M+1] $^+$

10 2-Brom-8-klor-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin-1-ol



(Utbytte: 45%)

8-Klor-3,3-dimetyl-1-[(2-fenyletyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin-2-ol

(Utbytte: 60%)

Hvitt krystallinsk stoff

15 Smp: 141-143 °C

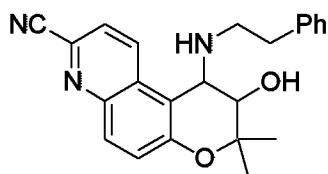
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1,28(s, 3H), 1,44(s, 3H), 1,64(br s, 2H), 2,65-2,78(m, 3H), 2,86-2,96(m, 1H), 3,84(d, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,06(d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,08-7,30(m, 7H), 7,98(d, $J=9,1$ Hz, 1H), 8,22(d, $J=8,8$ Hz, 1H)

MS(ESI $^+$) m/z ; 383 [M+1] $^+$

20 MS(ESI $^-$) m/z ; 427 [M+45] $^+$

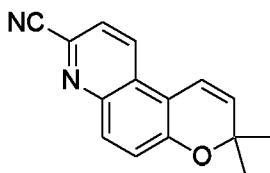
Synteseeksempel 10

2-Hydroksy-3,3-dimetyl-1-[(2-fenyletyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-pyrano[3,2-
f]kinolin-8-karbonitril



5 Ved anvendelse av 3,3-dimetyl-3*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin ble målforbindelsen fremstilt på lignende måte som i fremgangsmåten i synteseeksempel 7.

3,3-Dimetyl-3*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin-8-karbonitril



(Utbytte: kvant.)

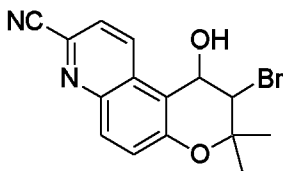
Gult faststoff

10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,52(s, 6H), 5,80(d, *J*=9,9 Hz, 1H), 6,89(d, *J*=10,2 Hz, 1H), 7,37(d, *J*=9,4 Hz, 1H), 7,65(d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,95(d, *J*=9,4 Hz, 1H), 8,64(d, *J*=8,8 Hz, 1H)

MS(ESI⁺)*m/z*; 237 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)*m/z*; 235 [M-1]⁺

2-Brom-1-hydroksy-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin-8-karbonitril



15 (Utbytte: 49%)

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,50(s, 3H), 1,69(s, 3H), 2,72(d, *J*=4,1 Hz, 1H), 4,35(d, *J*=7,2 Hz, 1H), 5,43(dd, *J*=3,9 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,36(d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,70(d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,03(d, *J*=9,4 Hz, 1H), 8,72(d, *J*=8,5 Hz, 1H)

MS(ESI⁺)m/z; 333, 335 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)m/z; 379 [M+45]⁺

2-Hydroksy-3,3-dimetyl-1-[(2-fenyletyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-pyrano[3,2-
f]kinolin-8-karbonitril

5 (Utbytte: 72%)

Hvitt krystallinsk stoff

Smp: 93-96 °C

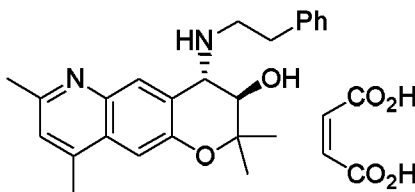
¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,30(s, 3H), 1,46(s, 3H), 1,60(br s, 3H), 2,13(br s, 1H), 2,66-
2,79(m, 3H), 2,88-2,98(m, 1H), 3,87(d, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,08(d, *J*=6,1 Hz, 1H),
10 7,09(d, *J*=6,3 Hz, 1H), 7,10(d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,23-7,27(m, 3H), 7,30(d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,41(d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,92(d, *J*=9,1 Hz, 1H), 8,38(d, *J*=8,5 Hz, 1H)

MS(ESI⁺)m/z; 374 [M+1]⁺

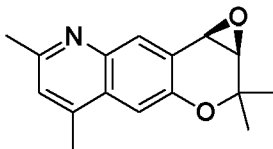
MS(ESI⁻)m/z; 418 [M+45]⁺

Synteseeksempel 11

15 (3*R**,4*S**)-2,2,7,9-tetrametyl-1-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
g]kinolin-3-ol 1 maleat



(3*R**,4*R**)-3,4-epoksy-2,2,7,9-tetrametyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin



Til en løsning av 2,2,7,9-tetrametyl-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin (4,64 g, 19,4 mmol) i
etylacetat (70 ml) ble N-metyl imidazol (0,303 ml, 3,88 mmol) og Ph,Ph-salen-
20 mangankompleks (201 mg, 0,194 mmol) tilsatt ved romtemperatur og natrium-
hypokloritt, vandig løsning, (25,6 g, 1,513 mol/kg, 38,8 mmol) ble tilsatt dråpevis i
vannbad, og den resulterende blandingen ble omrørt i vannbad 1 time. Videre ble, i
vannbad, natriumhypokloritt, vandig løsning, (25,6 g, 1,513 mol/kg, 38,8 mmol)
tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt i vannbad 1 time. Ved slutten av

reaksjonen ble natriumtiosulfat, vandig løsning, tilsatt reaksjonsløsningen, den resulterende blandingen ble filtrert gjennom celite og ekstrahert. Den organiske fasen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med natriumklorid, vandig løsning, og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat.

5 Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=1/3) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 68%).

> 99,9% ee; CHIRALPAK AD-RH 20 mM fosfatbuffer (pH 8,0)/acetonitril=60/40, Retensjonstid: 5,7 min.

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,30(s, 3H), 1,64(s, 3H), 2,56(s, 3H), 2,66(s, 3H), 3,59(d, J=4,4 Hz, 1H), 4,14(d, J=4,4 Hz, 1H), 7,08(s, 1H), 7,29(s, 1H), 8,04(s, 1H)
10 MS(ESI⁺)m/z; 256 [M+1]⁺

(3*R**,4*S**)-2,2,7,9-tetrametyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat

Til en løsning av (3*R**,4*S**)-3,4-epoksy-2,2,7,9-tetrametyl-3,4-dihydro-2*H*-
15 pyrano[2,3-*g*]kinolin (0,80 g, 3,14 mmol) i 1,4-dioksan (1,6 ml) ble litium perklorat (334 mg, 3,14 mmol) og 2-fenyletylamin (0,473 ml, 3,77 mmol) tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved 70°C i 1 time. Ved slutten av reaksjonen ble natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, tilsatt reaksjonsløsningen, og den ble ekstrahert med etylacetat og den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med
20 natriumklorid, vandig løsning, og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved kolonnekromatografi (etylacetat). Videre ble, etter avdestillering av løsemiddelet, etylacetat (2 ml) tilsatt og en løsning av maleinsyre (376 mg, 3,23 mmol) i etylacetat (8 mL) ble tilsatt dråpevis. Det resulterende utfelte faste stoffet ble filtrert for å oppnå målproduktet (utbytte: 86%).

Hvitt krystallinsk stoff

Smp: 215-219 °C (dekomposisjon)

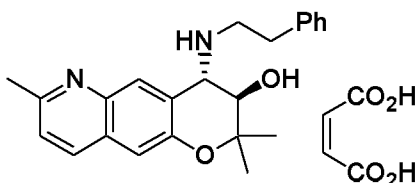
¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ; 1,16(s, 3H), 1,49(s, 3H), 2,55(s, 3H), 2,58(s, 3H), 2,93-3,39 (m, 4H), 4,07(dd, J=6,4 Hz, 9,4 Hz, 1H), 4,64(d, J=9,4 Hz, 1H), 6,05(s, 2H),
30 6,27(d, J=5,8 Hz, 1H), 7,24-7,26(m, 4H), 7,30(s, 1H), 7,33(s, 1H), 7,36(s, 1H), 8,31(s, 1H)

MS(ESI⁺)m/z; 377 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)m/z; 421 [M+45]⁺

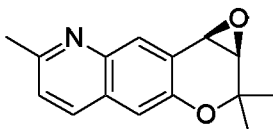
Synteseeksempel 12

(3*R**,4*S**)-2,2,7-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 11.

5 (3*R**,4*R**)-3,4-epoksy-2,2,7-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin



99,3% ee; CHIRALPAK AD-RH 20 mM fosfatbuffer (pH 8,0)/acetonitril=60/40, Retensjonstid: 6,2 min.

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,28(s, 3H), 1,64(s, 3H), 2,71(s, 3H), 3,59(d, *J*=4,4 Hz, 1H),
 4,15(d, *J*=4,4 Hz, 1H), 7,13(s, 1H), 7,23(d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,91(d, *J*=8,5 Hz, 1H),
 10 8,05(s, 1H)
 MS(ESI⁺)*m/z*; 242 [M+1]⁺

(3*R**,4*S**)-2,2,7-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat

Hvitt krystallinsk stoff

15 Smp: 214-217 °C (dekomposisjon)

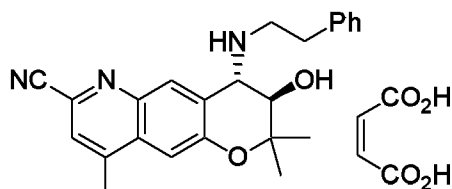
¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ; 1,15(s, 3H), 1,48(s, 3H), 2,62(s, 3H), 2,93-3,14 (m, 4H),
 4,03-4,07(m, 1H), 4,61(br s, 1H), 6,04(s, 2H), 6,23(br s, 1H), 7,23-7,39(m, 7H),
 8,09(d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,31(s, 1H)

MS(ESI⁺)*m/z*; 363 [M+1]⁺

20 MS(ESI⁻)*m/z*; 407 [M+45]⁺

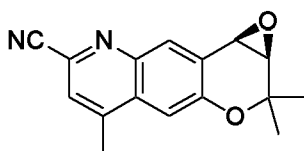
Synteseeksempel 13

(3*R**,4*R**)-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-7-karbonitril 1 maleat



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 11.

- 5 (3*R**,4*R**)-3,4-epoksy-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-7-karbonitril



(Utbytte: 33%)

99,1% ee; CHIRALCEL OJ-R acetonitril/metanol/0,01 M natriumklorid, vandig løsning, =1/3/3, retensjonstid: 18,6 min.

- 10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,33(s, 3H), 1,66(s, 3H), 2,65(s, 3H), 3,64(d, *J*=4,1 Hz, 1H), 4,17(d, *J*=4,4 Hz, 1H), 7,33(s, 1H), 7,47(s, 1H), 8,18(s, 1H)
MS(ESI⁺)*m/z*; 267 [M+1]⁺
MS(ESI⁻)*m/z*; 265 [M-1]⁺

- 15 (3*R**,4*S**)-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-7-karbonitril 1 maleat

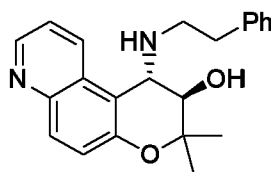
(Utbytte: 23%)

Lyst brunt krystallinsk stoff

- ¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ; 1,20(s, 3H), 1,52(s, 3H), 2,66(s, 3H), 2,98-3,33(m, 4H), 4,09(m, 1H), 4,71(br s, 1H), 6,09(s, 2H), 6,33(br s, 1H), 7,23-7,34(m, 5H),
20 7,51(s, 1H), 7,86(s, 1H), 8,51(s, 1H)
MS(ESI⁺)*m/z*; 388 [M+1]⁺
MS(ESI⁻)*m/z*; 432 [M+45]⁺

Synteseeksempel 14

(1*R**,2*R**)-3,3-dimetyl-1-[(2-fenyletyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin-2-ol



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 11.

5 (Utbytte: 2-step, 4%)

Hvitt krystallinsk stoff

Smp: 170-171 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,31(s, 3H), 1,45(s, 3H), 1,61(br s, 6H), 2,71-2,84(m, 3H),
2,91-2,97(m, 1H), 3,83(d, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,11(d, *J*=5,5 Hz, 1H), 7,12(d, *J*=7,98
10 Hz, 1H), 7,18-7,25(m, 5H), 7,90(d, *J*=9,1 Hz, 1H), 8,15(d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,73(dd,
J=1,4 Hz, 4,1 Hz, 1H)

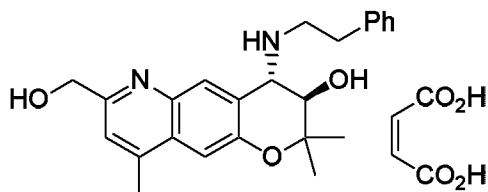
MS(ESI⁺)*m/z*; 349 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)*m/z*; 393 [M+45]⁺

15 Epoksyform, 97,1% ee; CHIRALCEL OJ-R acetonitril/metanol/0,01 M natriumklorid,
vandig løsning.=1/3/3, retensjonstid: 7,0 min.

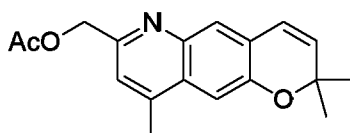
Synteseeksempel 15

(3*R**,4*S**)-7-hydroksymetyl-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 11.

20 (2,2,9-trimetyl-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-7-yl)-metylacetat

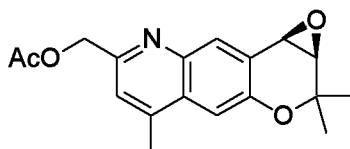


- Til en løsning av 2,2,7,9-tetrametyl-2H-pyrano[2,3-g]kinolin (3,0 g, 12,5 mmol) i kloroform (30,0 ml) ble en løsning av m-klorperbenzosyre (4,76 g, 27,6 mmol) i kloroform (12 ml)-metanol (3 ml) tilsatt dråpevis ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Ved slutten av reaksjonen ble natriumtiosulfat, vandig løsning, tilsatt reaksjonsløsningen og den ble ekstrahert. Den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat og deretter med natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble eddiksyreanhydrid (12 ml) tilsatt resten, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 150°C i 1 time.
- Ved slutten av reaksjonen ble eddiksyreanhydrid destillert av, resten ble nøytralisert med natriumkarbonat, vandig løsning, ekstrahert med kloroform, og den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten renset ved medium trykk kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=2/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 64%).

Sort oljeaktig produkt

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1,50(s, 6H), 2,17(s, 3H), 2,61(s, 3H), 5,30(s, 2H), 5,90(d, $J=9,91$ Hz, 1H), 6,57(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,19(s, 1H), 7,24(s, 1H), 7,70(s, 1H)
 MS(ESI $^+$) m/z ; 298 $[\text{M}+1]^+$

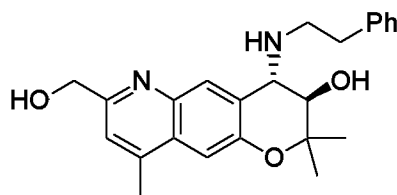
- (3*R**,4*R**)-(3,4-epoksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-7-yl)-metylacetat



> 99,9% ee; CHIRALPAK AD-RH 20 mM fosfatbuffer (pH 8,0)/acetonitril=60/40, retensjonstid: 5,4 min.

MS(ESI $^+$) m/z ; 314 $[\text{M}+1]^+$

- (3*R**,4*S**)-7-hydroksymetyl-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]kinolin-3-ol



Til en løsning av (3*R**,4*R**)-(3,4-epoksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
g]kinolin-7-yl)-metylacetat (403 mg, 1,29 mmol) i 1,4-dioksan (1 ml) ble litium
perklorat (137 mg, 1,29 mmol) og fenyletylamin (0,195 ml, 1,55 mmol) tilsatt ved
romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved 70°C i 1,5 time. Ved
5 slutten av reaksjonen ble natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, tilsatt reak-
sjonsløsningen, og den ble ekstrahert med etylacetat. Den resulterende organiske
fasen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med
natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avde-
stillering av løsemiddelet ble resten rensset ved medium trykk kolonnekromatografi
10 (heksan/etylacetat=1/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 32%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,24(s, 3H), 1,55(s, 3H), 2,58(s, 3H), 2,87-3,08(m, 5H), 3,63(d,
J=10,2 Hz, 1H), 3,81(d, *J*=10,5 Hz, 1H), 4,82(s, 2H), 7,02(s, 1H), 7,23-7,36(m,
6H), 7,75(s, 1H) MS(ESI⁺)*m/z*; 393 [M+1]⁺
MS(ESI⁻)*m/z*; 437 [M+45]⁺

15 (3*R**,4*S**)-7-hydroksymetyl-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-
pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat

Til en løsning av (3*R**,4*S**)-7-hydroksymetyl-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-
3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol (157 mg, 0,407 mmol) i etylacetat (4 ml)
ble en løsning av maleinsyre (52 mg, 0,448 mmol) i etylacetat (2 mL) tilsatt dråpe-
20 vis, og det utfelte faste stoffet ble filtrert for å oppnå målforbindelsen (utbytte:
80%).

Lyst gult krystallinsk stoff

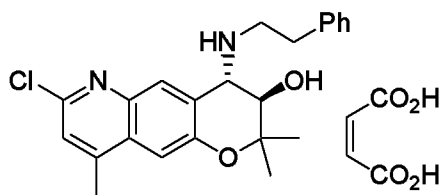
Smp: 216-221 °C

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ; 1,17(s, 3H), 1,50(s, 3H), 2,60(s, 3H), 2,98-3,40(m, 4H),
25 4,06-4,11(m, 1H), 3,81(d, *J*=10,5 Hz, 1H), 4,66-4,69(3H), 5,50(br s, 1H), 6,06(s,
2H), 6,30(br s, 1H), 7,23-7,35(m, 5H), 7,40(s, 1H), 7,47(s, 1H), 8,35(s, 1H)

Synteseeksempel 16

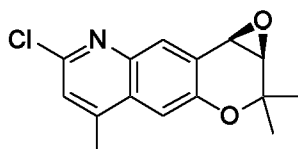
(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-
pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat

46



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 11.

(3*R**,4*R**)-7-klor-3,4-epoksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin



(Utbytte: 78%)

97,1% ee; CHIRALCEL OJ-R acetonitril/metanol/0,01 M natriumklorid, vandig løsning, =1/3/3, retensjonstid: 18,9 min.

Gult, amorft produkt

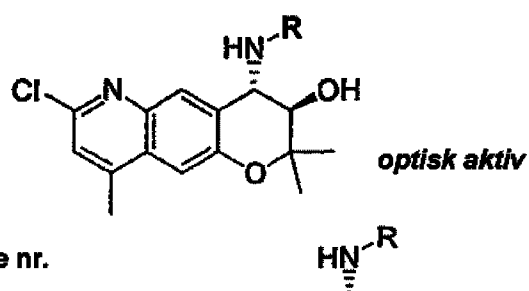
¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1,28(s, 3H), 1,65(s, 3H), 2,59(d, *J*=0,8 Hz, 3H), 3,60(d, *J*=4,4 Hz, 1H), 4,13(d, *J*=4,4 Hz, 1H), 7,19(s, 1H), 7,29(d, 1H), 8,02(s, 1H)

MS(ESI⁺)*m/z*; 276 [M+1]⁺

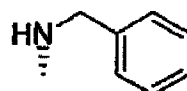
(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat
(2-steg, utbytte: 34%)

Synteseeksempler 17-34

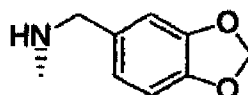
Synteseeksempler 17-34 ble utført på lignende måte som fremgangsmåten i synteseeksempel 16.



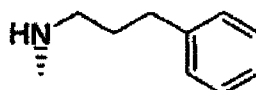
Synteseeksempel 17



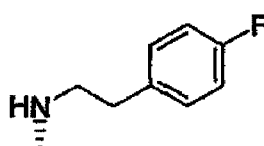
Synteseeksempel 18



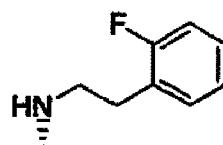
Synteseeksempel 19



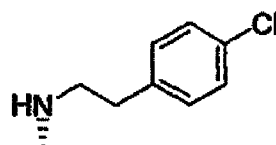
Synteseeksempel 20



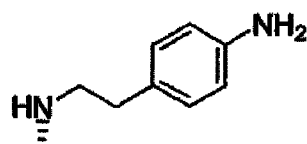
Synteseeksempel 21



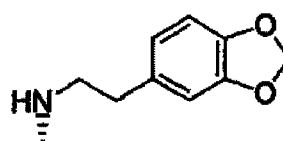
Synteseeksempel 22

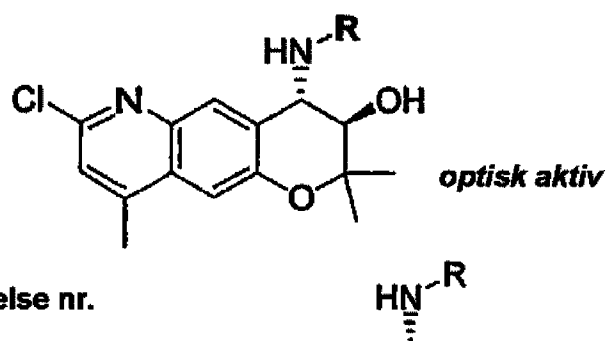


Synteseeksempel 23

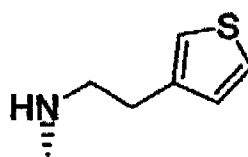


Synteseeksempel 24

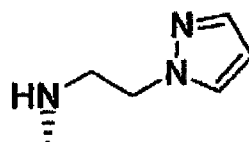




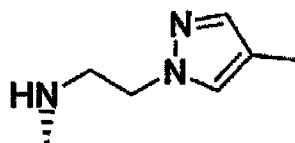
Synteseeksempel 25



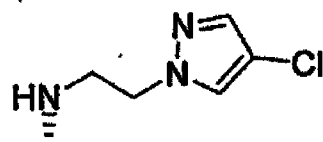
Synteseeksempel 26



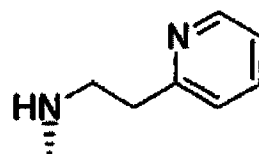
Synteseeksempel 27



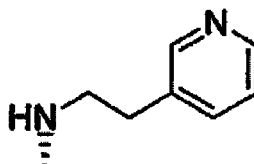
Synteseeksempel 28



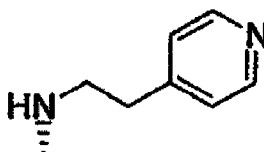
Synteseeksempel 29

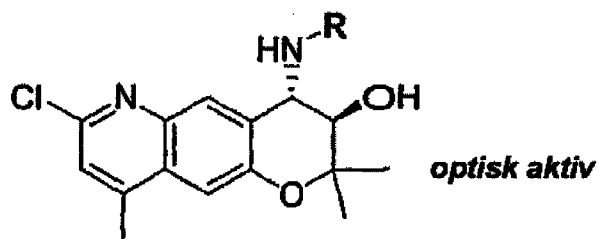


Synteseeksempel 30

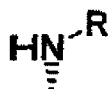


Synteseeksempel 31

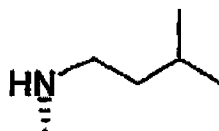




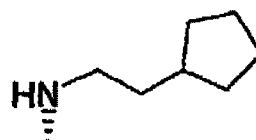
Forbindelse nr.



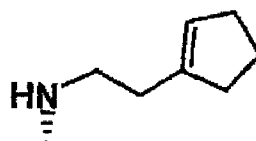
Synteseeksempel 32



Synteseeksempel 33



Synteseeksempel 34



Synteseeksempel 17

(3*R**,4*S**)-4-(benzylamino)-7-klor-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Udbytte: 81%)

5 Fargeløst amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,60 (br s, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,12 (s, 1H), 3,72 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,91 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,85-4,00 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 6H), 8,08 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m / z*; 383 [M+1]⁺

10 MS (ESI⁻) *m / z*; 427[M+45]⁺

Synteseeksempel 18

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-[[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)metyl]amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 92%)

5 Lyst, gult, amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,70 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 3,82 (Abq, *J*=12,8 Hz, 2H), 3,97 (dd, *J*=10,3, 1,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,77 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J*=8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H)

10 MS (ESI⁺) *m* / *z*; 427 [M+1]⁺

Synteseeksempel 19

(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(3-fenylpropyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 72%)

15 Fargeløst amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,65-2,85 (m, 5H), 3,24 (s, 1H), 3,61 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,86 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,94 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 411 [M+1]⁺

20 MS (ESI⁺) *m* / *z*; 455 [M+45]⁺

Synteseeksempel 20

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-[[2-(4-fluorofenyl)etyl]amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 96%)

25 Fargeløst amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,57 (br s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,80 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,90-3,10 (m, 3H), 3,58 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,86 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 415 [M+1]⁺

Synteseeksempel 21

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-{[2-(2-fluorofenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 79%)

5 Fargeløst amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,61 (br s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,86 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,95-3,10 (m, 3H), 3,56 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,85 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,00-7,25 (m, 6H), 7,90 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 415 [M+1]⁺

10 Synteseeksempel 22

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-{[2-(4-klorfenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 78%)

Fargeløst amorft produkt

15 Synteseeksempel 23

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-{[2-(4-aminofenyl)etyl]amino}-7-klor-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 40%)

Fargeløst amorft produkt

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,58 (br s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,71 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,11 (br s, 1H), 3,57 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,84 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,01 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 412 [M+1]⁺

25 MS (ESI⁻) *m* / *z*; 456 [M+45]⁺

Synteseeksempel 24

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-{[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 62%)

30 Lyst brunt amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,66 (br, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,74 (t,

$J=6,9$ Hz, 2H), 2,89-3,00 (m, 2H), 3,1 (br, 1H), 3,60 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 5,95 (Abq, 2H), 6,66-6,77 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,83 (s, 1H)

MS (ESI⁺) m/z ; 441 [M+1]⁺

5 Synteseeksempel 26

(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-{[2-(3-tienyl)etyl]amino}-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 57%)

Lyst gult amorft produkt

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,84 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,90-3,09 (m, 2H), 3,60 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,89 (s, 1H)

MS (ESI⁺) m/z ; 404 [M+1]⁺

MS (ESI⁻) m/z ; 447 [M+45]⁺

15 Synteseeksempel 27

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-[2-(1-pyrazolyetyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 59%)

Lyst gult amorft produkt

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,28 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,86 (br), 2,57 (s, 3H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,63 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), 5,0 (br), 6,32 (dd, $J=1,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H)

MS (ESI⁺) m/z ; 387 [M+1]⁺

25 Synteseeksempel 28

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-{[2-(4-metylpyrazol-1-yl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 70%)

Fargeløst amorft produkt

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,28 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,0 (br), 2,10 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,16-3,31 (m, 2H), 3,64 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 4,11-4,30 (m, 2H), 5,2 (br), 7,13 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,98 (s,

1H)

MS (ESI⁺) m / z; 401 [M+1]⁺

Synteseeksempel 29

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-{[2-(4-klorpyrazol-1-yl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 89%)

Lyst gult amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,84 (br), 2,58 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,61 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,16-4,29 (m, 2H),

4,51 (br, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,97 (s, 1H)

MS (ESI⁺) m / z; 421 [M+1]⁺

Synteseeksempel 30

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-[2-(2-pyridyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 83%)

Gult amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,32 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,82 (br), 2,57 (s, 3H), 2,92-3,12 (m, 2H), 3,26-3,30 (m, 2H), 3,74 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 3,92 (d, *J*=10,2 Hz, 1H),

7,13 (s, 1H), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,64-7,70 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,56 (d, *J*=5,0 Hz, 1H)

MS (ESI⁺) m / z; 398 [M+1]⁺

Synteseeksempel 31

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-[2-(3-pyridyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 61%)

Brunt amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,73 (br), 2,58 (s, 3H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,92-3,07 (m, 2H), 3,23 (br), 3,61 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,89 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,55 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H),

8,47-8,48 (m, 2H)

MS (ESI⁺) m / z; 398 [M+1]⁺

Synteseeksempel 32

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-[2-(4-pyridyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 47%)

5 Lyst brunt amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,89 (br), 2,58 (s, 3H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,94-3,11 (m, 2H), 3,6 (br), 3,63 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,90 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,47 (d, *J*=5,7 Hz, 2H)

10 MS (ESI⁺) *m* / *z*; 398 [M+1]⁺

Synteseeksempel 33

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-isoamylamino-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 64%)

15 Lyst gult amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,90 (d, 6H), 1,29 (s, 3H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,62-1,74 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,64-2,85 (m, 2H), 3,64 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,93 (s, 1H)

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 363 [M+1]⁺

20 Synteseeksempel 34

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-[2-(cyklopentyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 78%)

Lyst gult faststoff

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,08-1,11 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,49-1,62 (m, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,71-1,83 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,67-2,82 (m, 2H), 3,63 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,86 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H)

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 389 [M+1]⁺

Synteseeksempel 35

30 (3*R**,4*S**)-7-klor-4-[2-(1-cyklopentenyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 70%)

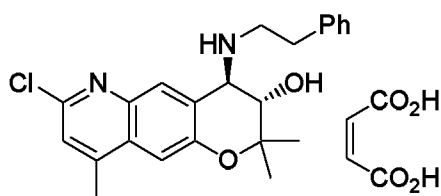
Lyst brunt amorft produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,86-1,94 (m, 2H), 2,22-2,34 (m, 7H), 2,58 (s, 3H), 2,79-2,96 (m, 2H), 3,63 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J=10,5$, 1,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,92 (s, 1H)

MS (ESI^+) m/z : 387 $[\text{M}+1]^+$

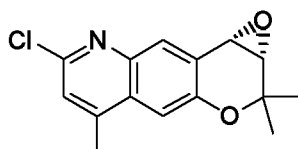
Synteseeksempel 36

(3*R**,4*R**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat



- 10 Denne forbindelse ble fremstilt ved anvendelse av enantiomeren av Ph,Ph salenmangankompleks (XX) (i det følgende referert til som ent-Ph,Ph salenmangankompleks).

(3*S**,4*S**)-7-klor-3,4-epoksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin



- 15 Til en løsning av 7-klor-2,2,9-trimetyl-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin (200 mg, 0,77 mmol) i etylacetat (3,0 ml) ble N-metylimidazol (0,012 ml, 0,154 mmol) og ent-Ph,Ph salenmangankompleks (8,0 mg, 0,0077 mmol) tilsatt ved romtemperatur og natriumhypokloritt, vandig løsning, (1,0 g, 1,513 mol/kg, 1,54 mmol) tilsatt dråpevis i vannbad, og den resulterende blandingen ble omrørt i vannbad i 40 minutter. I vannbad ble natriumhypokloritt, vandig løsning, (1,0 g, 1,513 mol/kg, 1,54 mmol) tilsatt dråpevis, og den resulterende blandingen ble videre omrørt i vannbad i 30 minutter. Ved slutten av reaksjonen ble natriumtiosulfat, vandig løsning, tilsatt reaksjonsløsningen, den resulterende løsningen ble filtrert gjennom celite og ekstrahert. Den organiske fasen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med natriumklorid, vandig løsning, og deretter tørket over vannfri
- 20

magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=10/1) for å oppnå (3*S**,4*S**)-7-klor-3,4-epoksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin (utbytte: 94%).
 > 99,9% ee; CHIRALCEL OJ-R acetonitril/metanol/0,01 M natriumklorid, vandig
 5 løsning,=1/3/3, retensjonstid: 44,3 min.

(3*S**,4*R**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat

Til en løsning av (3*S**,4*S**)-7-klor-3,4-epoksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin (199 mg, 0,72 mmol) i 1,4-dioksan (0,4 ml) ble litiumper-
 10 klorat (77,0 mg, 0,72 mmol) og fenetylamin (0,11 ml, 0,87 mmol) tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved 70°C i 3 timer. Ved slutten av reaksjonen ble natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, tilsatt reaksjonsløsningen, og den ble ekstrahert med etylacetat og den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumklorid, vandig løsning, og deretter tørket over vannfri
 15 magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved medium trykk kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=3/1). Videre ble, etter avdestillering av løsemiddelet, etylacetat (2 ml) tilsatt og en løsning av maleinsyre (50,3 mg, 0,43 mmol) i etylacetat (2 mL) tilsatt dråpevis. Det utfelte faste stoffet ble filtrert for å oppnå (3*S**,4*R**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-
 20 dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat (utbytte: 41%).

Hvitt krystallinsk stoff

Smp: 240-242 °C

¹H-NMR(DMSO-*d*₆): 1,18(s, 3H), 1,50(s, 3H), 2,60(s, 3H), 2,97-3,32(m, 4H), 4,04-4,09(m, 1H), 4,65(d, *J*=9,6 Hz, 1H), 6,05(s, 2H), 6,29(br s, 1H), 7,23-7,35(m,
 25 5H), 7,44(s, 2H), 8,32(s, 1H)

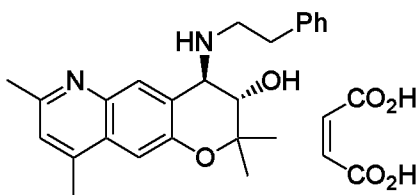
MS(ESI⁺)*m/z*; 397 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)*m/z*; 441 [M+45]⁺

Synteseeksempel 37

(3*R**,4*R**)-2,2,7,9-tetrametyl-4-[(2-pentyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-
 30 *g*]kinolin-3-ol 1 maleat

57



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 36.
(2-steg utbytte: 25%)

epoksy 99,1% ee CHIRALPAK AD-RH 20 mM fosfatbuffer (pH 8,0)/acetonitril=60/40, retensjonstid: 10,3 min.

5 Hvitt krystallinsk stoff

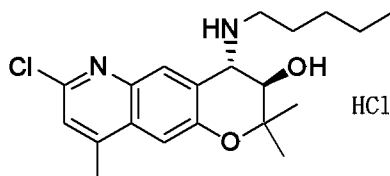
Smp: 215-216 °C (dekomposisjon)

¹H-NMR(DMSO-d₆); 1,16(s, 3H), 1,49(s, 3H), 2,55(s, 3H), 2,58(s, 3H), 2,97-3,32 (m, 4H), 4,02-4,04(m, 1H), 4,62(br s, 1H), 6,04(s, 2H), 6,25(br s, 1H), 7,24-7,36(m, 7H), 8,31(s, 1H)

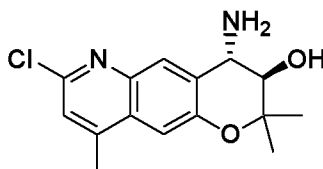
10 MS(ESI⁺)m/z; 377 [M+1]⁺

Synteseeksempel 38

(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-(pentylamino)-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid



(3*R**,4*S**)-4-amino-7-klor-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol



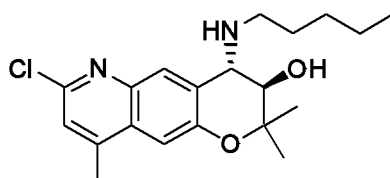
15 Til en løsning av (3*R**,4*R**)-7-klor-3,4-epoksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin (2,0 g, 7,25 mmol) i etanol (20 ml) ble ammoniakkvann (10 ml) tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt i et forseglet rør ved 90 °C i 3 timer. Ved slutten av reaksjonen ble reaksjonsløsningen oppkonsentrert, og etylacetat ble tilsatt dertil. Den resulterende løsningen ble vasket med vann og deretter

med mettet natriumkloridløsning, og tørket over magnesiumsulfat og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensset ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=1/2) for å oppnå målproduktet (utbytte: 86%).

Hvitt krystallinsk stoff

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1,30 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,67 (br s, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,28 (br s, 1H), 3,45 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-(pentylamino)-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol



- 10 Til en løsning av (3*R**,4*S**)-4-amino-7-klor-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol (60 mg, 0,205 mmol) i metanol (1,2 ml) ble butylaldehyd (35 mg, 0,041 mmol) tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 minutter. Natriumcyanborhydrid (52 mg, 0,82 mmol) ble tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Ved
- 15 slutten av reaksjonen ble mettet natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, tilsatt dertil, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, og tørket over magnesiumsulfat og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensset ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=3/1) for å oppnå målproduktet (utbytte: 41%).

- 20 Fargeløst amorft produkt

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0,90 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,20-1,45 (m, 4H), 1,55-1,70 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,60-2,82 (m, 2H), 3,63 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m/z ; 363 [M+1]⁺

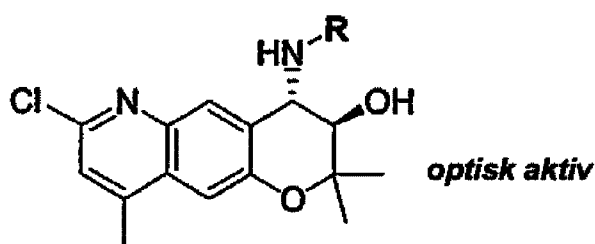
- 25 MS (ESI⁻) m/z ; 407 [M+45]⁺

(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-(pentylamino)-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid

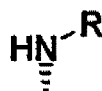
- Til en løsning av (3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-(pentylamino)-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol (28 mg, 0,77 mmol) i eter (560 μ L) ble 4 M hydrogenkloridløsning i eter (56 μ L) tilsatt dråpevis, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 0°C i 15 minutter. Fast produkt ble filtrert av, vasket med eter og tørket for å oppnå målproduktet (utbytte: 88%).
- Fargeløst krystallinsk stoff
- Smp: 291-294 °C (dekomposisjon)

Synteseeksempler 39-42

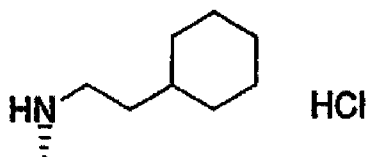
- Forbindelsene av synteseeksempler 53-57 ble syntetisert i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 52.



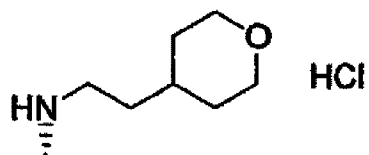
Forbindelse nr.



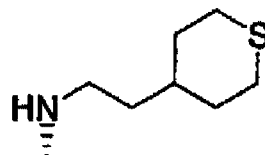
Synteseeksempel 38



Synteseeksempel 39



Synteseeksempel 40



Synteseeksempel 40

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-[(2-cykloheksyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid

Fri form

5 (3*R**,4*S**)-7-klor-4-[(2-cykloheksyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 31%)

Fargeløst amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,90-1,00 (m, 2H), 1,05-1,25 (m, 6H), 1,29 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,60-1,70 (m, 7H), 2,58 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,63 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,86 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H)

Hydroklorid

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-[(2-cykloheksyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid

15 (Utbytte: 76%)

Fargeløst krystallinsk stoff

Smp: 294-295 °C (dekomposisjon)

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 403 [M+1]⁺

MS (ESI⁻) *m* / *z*; 447 [M+45]⁺

20 Synteseeksempel 41

(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid

Fri form

25 (3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 65%)

Fargeløst amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,29 (s, 3H), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,65-2,90 (s, 2H), 3,20-3,40 (m, 3H), 3,64 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,85 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,80-4,00 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 405 [M+1]⁺

MS (ESI⁻) *m* / *z*; 449 [M+45]⁺

Hydroklorid

35 (3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yletyl)amino]-3,4-

dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid

(Utbytte: 72%)

Fargeløst krystallinsk stoff

Smp: 318-320 °C (dekomposisjon)

5 Synteseeksempel 42

(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-tetrahydro-2*H*-tiopyran-4-yletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol

(Utbytte: 63%)

Fargeløst amorft produkt

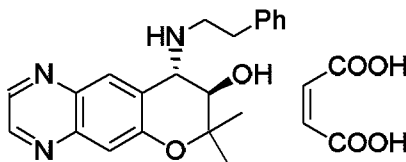
10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (s, 3H), 1,40-1,60 (m, 5H), 1,56 (s, 1H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50-2,85 (m, 6H), 3,23 (s, 1H), 3,63 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 421 [M+1]⁺

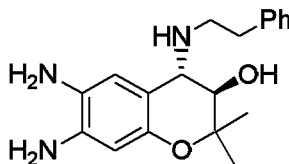
MS (ESI⁻) *m* / *z*; 465 [M+45]⁺

15 Synteseeksempel 43

(8*R**,9*S**)-7,7-dimetyl-9-[(2-fenyletyl)amino]-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol 1 maleat



(3*R**,4*S**)-6,7-dimetyl-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-4-(2'-fenyletylamino)-2*H*-1-benzopyran-3-ol



20 Under en strøm av hydrogen ved 1 atm ble en løsning av (3*R**,4*S**)-6-amino-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-4-(2'-fenyletylamino)-2*H*-benzopyran-3-ol (10,0 g, 28,0 mmol) og 5% palladiumkarbon (AER type, 1 g) i etanol (200 ml) omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Ved slutten av reaksjonen ble reaksjonsløsningen filtrert

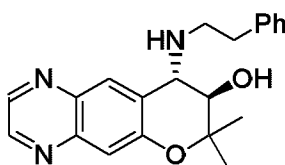
gjennom celite og oppkonsentrert for å oppnå målproduktet (utbytte: 98%).

Svart amorft produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,13 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,60-3,0 (m, 4H), 2,5-3,5 (br 6H),
3,47 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 3,51 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,15-
7,50 (m, 5H)

MS (ESI) m/z : 400 $[\text{M}+1]^+$, 327 (kp).

($8R^*,9S^*$)-7,7-dimetyl-9-[(2-fenyletyl)amino]-8,9-dihydro-7H-pyrano[2,3-g]kinoksalin-8-ol



Til en løsning av ($3R^*,4S^*$)-6,7-diamino-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-4-(2'-

fenyletylamino)-2H-benzopyran-3-ol (1,5 g, 4,58 mmol) i etanol (30 ml) ble 40%
glyksal, vandig løsning, (997 mg, 6,87 mmol) tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Ved slutten av reaksjonen ble etylacetat tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med mettet natriumkloridløsning, og deretter tørket over magnesiumsulfat og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensed ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=1/1) for å oppnå målproduktet (utbytte: 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,60 (br s, 1H), 2,86 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 2,90-3,10 (m, 3H), 3,62 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,05 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J=1,7$ Hz, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z : 350 $[\text{M}+1]^+$

MS (ESI $^-$) m/z : 349 $[\text{M}-1]^+$

($8R^*,9S^*$)-7,7-dimetyl-9-[(2-fenyletyl)amino]-8,9-dihydro-7H-pyrano[2,3-g]kinoksalin-8-ol 1 maleat

Til en løsning av ($8R^*,9S^*$)-7,7-dimetyl-9-[(2-fenyletyl)amino]-8,9-dihydro-7H-pyrano[2,3-g]kinoksalin-8-ol (1,18 g, 3,38 mmol) i etylacetat (22 ml) ble maleinsyre (471 mg, 4,06 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt i 10 minutter. Ved slutten av reaksjonen ble fast produkt filtrert av, vasket med etylacetat og tørket for å oppnå målproduktet (utbytte: 61%).

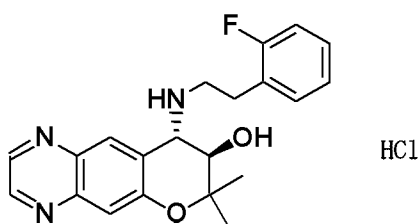
Lyst grått krystallinsk stoff

Smp: 176-179 °C (dekomposisjon)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,20 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,90-3,70 (m, 6H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,71 (d, J=9,1 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 6,34 (br s, 1H), 7,15-7,45 (m, 5H), 7,43 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

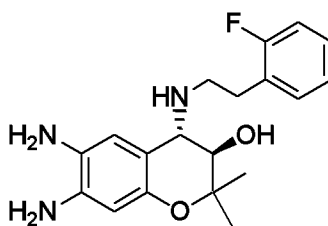
Synteseeksempel 44

(8*R**,9*S**)-{[2-(2-fluorofenyl)etyl]amino}-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol hydroklorid



Synteseeksempel 44 ble utført på lignende måte som fremgangsmåten i synteseeksempel 43.

(3*R**,4*S**)-6,7-diamino-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-4-(2'-(2-fluorofenyl)etylamino)-2*H*-1-benzopyran-3-ol



(Utbytte: 87%)

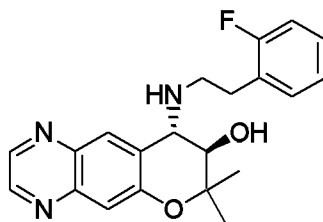
Svart amorf produkt

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 346 [M+1]⁺

MS (ESI⁻) *m* / *z*; 380 [M+45]⁺

(8*R**,9*S**)-{[2-(2-fluorofenyl)etyl]amino}-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol

64



(Utbytte: 25%)

Grått amorft produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,74 (br s, 2H), 2,85-3,15 (m, 4H), 3,61 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7,15-7,35 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,66 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J=1,7$ Hz, 1H).

MS (ESI^+) m/z ; 368 $[\text{M}+1]^+$

MS (ESI^-) m/z ; 412 $[\text{M}+45]^+$

(8*R**,9*S**)-[2-(2-fluorofenyl)etyl]amino-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol hydroklorid

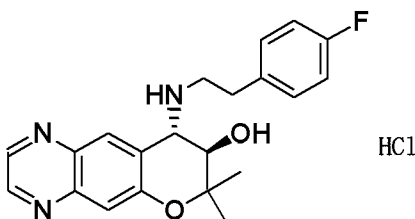
(Utbytte: 95%)

Fargeløst krystallinsk stoff

Smp: 265-268 °C (dekomposisjon)

Synteseeksempel 45

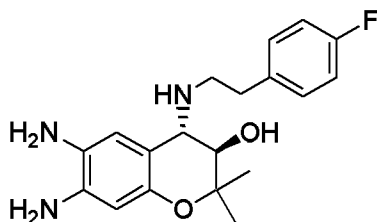
(8*R**,9*S**)-[2-(4-fluorofenyl)etyl]amino-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol hydroklorid



Synteseeksempel 45 ble utført på lignende måte som fremgangsmåten i synteseeksempel 43.

(3*R**,4*S**)-6,7-diamino-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-4-(2'-(4-fluorofenyl)etylamino)-2*H*-1-benzopyran-3-ol

65

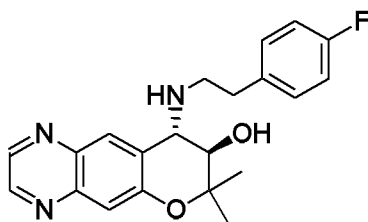


(Utbytte: 87%)

Svart amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,13 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,90 (br s, 4H), 2,75-3,00 (m, 6H), 3,50-3,70 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,02 (t, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,17 (t, *J*=8,5 Hz, 2H).

(8*R**,9*S**)-{[2-(4-fluorofenyl)etyl]amino}-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol



(Utbytte: 23%)

Rosa oljeaktig produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,27 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,69 (br s, 2H), 2,83 (t, *J*=6,9 Hz, 2H), 2,90-3,10 (m, 4H), 3,64 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,92 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,73 (d, *J*=1,7 Hz, 1H).

(8*R**,9*S**)-{[2-(4-fluorofenyl)etyl]amino}-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol hydroklorid

(Utbytte: 95%)

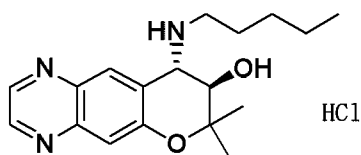
Brunt krystallinsk stoff

Smp: 191-197 °C (dekomposisjon)

Synteseeksempel 46

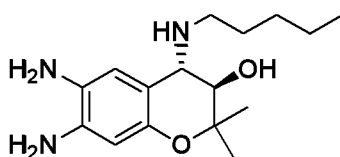
(8*R**,9*S**)-7,7-dimetyl-9-(pentylamino)-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol hydroklorid

66



Synteseeksempel 46 ble utført på lignende måte som fremgangsmåten i synteseeksempel 43.

(3*R**,4*S**)-6,7-diamino-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-4-pentylamino-2*H*-1-benzopyran-3-ol

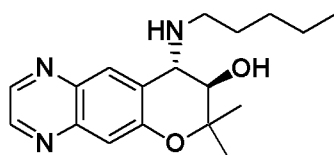


5 (Utbytte: 98%)

Brunt amorft produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,80-0,90 (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,30-1,50 (m, 5H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 4H), 3,30-3,60 (m, 4H), 3,90 (br s, 2H), 4,34 (br s, 2H), 4,93 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H).

10 (8*R**,9*S**)-7,7-dimetyl-9-(pentylamino)-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol



(Utbytte: 36%)

Oransje amorft produkt

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,20-1,40 (m, 3H), 1,60-1,70 (m, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,81 (br s, 2H), 2,60-2,90 (m, 2H), 3,68 (d, *J*=10,2Hz, 1H), 3,93 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,74 (d, *J*=1,9 Hz, 1H).

(8*R**,9*S**)-7,7-dimetyl-9-(pentylamino)-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol hydroklorid

20 (Utbytte: 96%)

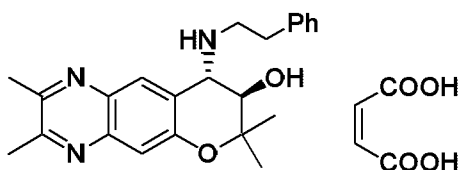
Lyst gult krystallinsk stoff

Smp: 209-212 °C (dekomposisjon)

MS (ESI⁺) m / z; 316 [M+1]⁺

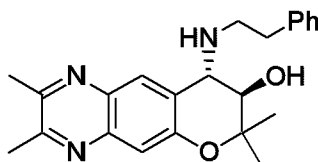
Synteseeksempel 47

- 5 (8*R**,9*S**)-2,3,7,7-tetrametyl-9-[(2-fenyletyl)amino]-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol maleat



Synteseeksempel 47 ble utført på lignende måte som fremgangsmåten i synteseeksempel 43.

- 10 (8*R**,9*S**)-2,3,7,7-tetrametyl-9-[(2-fenyletyl)amino]-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]-kinoksalin-8-ol



(Utbytte: 80%)

Hvitt amorf produkt

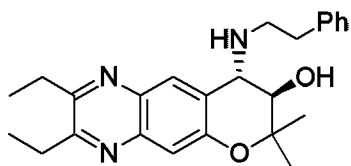
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,24 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,84 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,90-3,10 (m, 4H), 3,59 (d, J=10,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J=10,2 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 6H), 7,82 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m / z; 378 [M+1]⁺

MS (ESI⁻) m / z; 380 [M+45]⁺

Synteseeksempel 48

- 20 (8*R**,9*S**)-2,3-dietyl-7,7-dimetyl-9-[(2-fenyletyl)amino]-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol



Synteseeksempel 48 ble utført på lignende måte som fremgangsmåten i synteseeksempel 43.

(Utbytte: 79%)

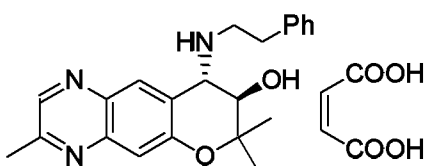
Hvitt faststoff

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (s, 3H), 1,39 (q, $J=6,6$ Hz, 6H), 1,54 (s, 3H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 10H), 3,60 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 6H), 7,81 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 406 $[\text{M}+1]^+$

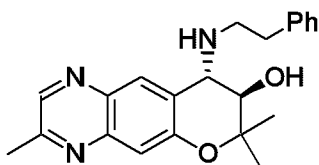
Synteseeksempel 49

- 10 (8*R**,9*S**)-3,7,7-trimetyl-9-[(2-fenyletyl)amino]-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol 1 maleat



Synteseeksempel 49 ble utført på lignende måte som fremgangsmåten i synteseeksempel 43.

- 15 (8*R**,9*S**)-3,7,7-trimetyl-[(2-fenyletyl)amino]-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol



(Utbytte: 52%)

Hvitt amorf produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,84 (t, $J=6,9$ Hz, 2H),

2,90-3,10 (m, 4H), 3,61 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,15-7,40 (m, 6H), 7,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).

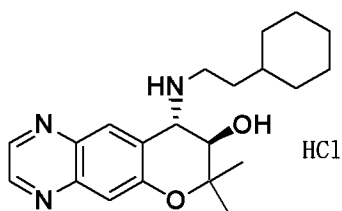
(3*R**,4*S**)-7-metyl-kinoksalino-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-4-(2'-fenyletylamino)-2*H*-1-benzopyran-3-ol 1 maleat

5 Fargeløst krystallinsk stoff

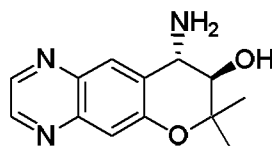
Smp: 189-192 °C (dekomposisjon)

Synteseeksempel 50

(8*R**,9*S**)-9-[(2-cykloheksyletyl)amino])-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol hydroklorid



10 (8*R**,9*S**)-9-amino-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol



Til en løsning av (3*R**,4*S**)-6,7-diamino-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-4-amino-2*H*-1-benzopyran-3-ol (280 mg, 1,25 mmol) i etanol (5,6 ml) ble 40% glyoksal, vandig løsning, (226 mg, 1,56 mmol) tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Ved slutten av reaksjonen ble 1 mol/l saltsyre tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble vasket med etylacetat og den resulterende vannfasen ble justert til pH 14 med 1 mol/l natriumhydroksid, vandig løsning. Deretter ble den resulterende løsningen ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, og tørket over magnesiumsulfat og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensed ved silikagelkolonne (etylacetat/metanol=10/1) for å oppnå målproduktet (utbytte: 35%).

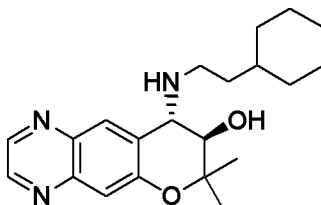
Lyst brunt amorf produkt

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,17 (br s, 3H), 3,49 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,72 (s,

1H).

MS (ESI⁺) m / z: 246 [M+1]⁺

(8*R**,9*S**)-9-amino-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol



Til en løsning av (8*R**,9*S**)-9-amino-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-
 5 *g*]kinoksalin-8-ol (100 mg, 0,408 mmol) i metanol (2 ml) ble cykloheksylmetylalde-
 hyd (103 mg, 0,816 mmol) tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved
 romtemperatur i 20 minutter. Natriumcyanborhydrid (51 mg, 0,816 mmol) ble til-
 satt dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time.
 Ved slutten av reaksjonen ble mettet natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning,
 10 tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med
 mettet natriumkloridløsning, og tørket over magnesiumsulfat og oppkonsentrert.
 Den resulterende blandingen ble rensed ved silikagelkolonne (heksan/etyl-
 acetat=2/1) for å oppnå målproduktet (utbytte: 48%).

Gult oljeaktig produkt

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,80-1,00 (m, 2H), 1,10-1,40 (m, 4H), 1,31 (s, 3H), 1,44 (t,
J=7,1 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,65-1,80 (m, 6H), 2,65-2,90 (m, 2H), 3,68 (d,
J=10,4 Hz, 1H), 3,93 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=1,9
 Hz, 1H), 8,73 (d, *J*=1,9 Hz, 1H).

20 (8*R**,9*S**)-9-amino-7,7-dimetyl-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol hy-
 droklorid

(Utbytte: 89%)

Gult krystallinsk stoff

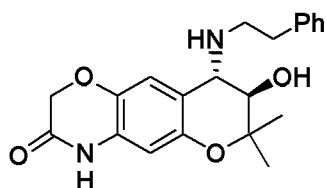
Smp: 258-259 °C (dekomposisjon)

MS (ESI⁺) m / z; 356 [M+1]⁺

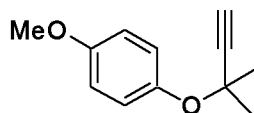
25 MS (ESI⁻) m / z; 400[M+45]⁺

Synteseeksempel 51

(7*R**,8*S**)-7-hydroksy-6,6-dimetyl-8-(2-fenyletyl)amino]-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-
 dioksa-4-aza-antracen-3-en



4-(1,1-dimetyl-2-propenyloksy)anisol



Til en løsning av 4-metoksyfenol (15,0 g, 121 mmol) i acetonitril (75 ml) ble 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undecen (23,9 g, 157 mmol) tilsatt under avkjøling med is og den resulterende blandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter (løsning 1). Til en

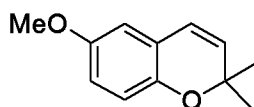
5 løsning av 2-metyl-3-buten-2-ol (11,7 g, 139 mmol) i acetonitril (75 ml) ble 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undecen (23,9 g, 157 mmol) tilsatt under avkjøling med is, den resulterende blandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter, deretter ble trifluoroeddiksyreanhydrid (25,4 g, 121 mmol) tilsatt og den resulterende blandingen ble om-

10 rørt ved 0 °C i 30 minutter (løsning 2). Kobber(I)klorid (36 mg, 0,36 mmol) ble tilsatt løsning 1, og deretter ble løsning 2 tilsatt dråpevis dertil i løpet av 15 minutter. Ved slutten av den dråpevise tilsetningen ble temperaturen hevet til romtemperatur, og blandingen ble omrørt natten over. Ved slutten av reaksjonen ble en vandig løsning av ammoniumklorid tilsatt reaksjonsløsningen, og løsemiddelet ble destillert av under redusert trykk. En vandig løsning av 1 mol/l saltsyre ble tilsatt res-

15 ten, den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat, den organiske fasen ble vasket en gang med en vandig løsning av 1 mol/l saltsyre, to ganger med en vandig løsning av mettet natriumhydrogenkarbonat og en gang med mettet natriumkloridløsning. Deretter ble den organiske fasen tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten direkte anvendt for den

20 påfølgende reaksjonen.

6-metoksy-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyran



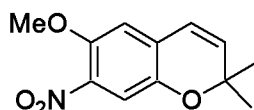
En løsning av 4-(1,1-dimetyl-2-propenyloksy)anisol i 1,2-diklorbenzen (50 ml) ble omrørt ved 190 °C i 2 timer. Ved slutten av reaksjonen ble løsemiddelet destillert

av under redusert trykk. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi (heksan/kloroform=3/1) og målproduktet ble oppnådd som rød oljeaktig substans (2-steg, utbytte: 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,41 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 5,64 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,64-6,73 (m, 2H)

LC/MS (ESI^+): 191 [M^++1]

6-metoksy-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyran

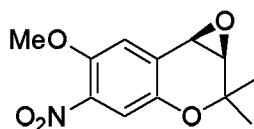


En blandet løsning av eddiksyre (6,2 ml) og eddiksyreanhydrid (6,2 ml) inneholdende 6-metoksy-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyran (3,1 g, 16,4 mmol) ble avkjølt med is, salpetersyre (1,37 ml, 18,0 mmol) ble tilsatt dråpevis og deretter ble blandingen omrørt ved 0 °C i 1 time. Ved slutten av reaksjonen ble en vandig løsning av 1 mol/l natriumhydroksid tilsatt reaksjonsløsningen, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat (150 ml). Den organiske fasen ble vasket to ganger med 1 mol/l natriumhydroksid, vandig løsning, og en gang med mettet natriumkloridløsning. Deretter ble den organiske fasen tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=6/1) og målproduktet oppnådd som gult krystallinsk stoff (utbytte: 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 5,85 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,34 (s, 1H)

LC/MS (ESI^+): 236 [M^++1]

(3*R**, 4*R**)-3,4-epoksy-6-metoksy-2, 2-dimetyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran



Til en løsning (300 ml) av acetonitril inneholdende 6-metoksy-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyran (10,0 g, 42,5 mmol) ble N-metyl imidazol (0,678 ml, 8,50 mmol), (R,R,S,S)-Ph,Ph salenmangankompleks (XX) (880 mg, 0,850 mmol) og iodosobenzen (18,7 mg, 85,0 mmol) tilsatt ved romtemperatur og blandingen ble omrørt i 2

timer. Ved slutten av reaksjonen ble en vandig løsning av natriumtiosulfat tilsatt reaksjonsløsningen og den resulterende løsningen ble filtrert gjennom celite. Det resulterende filtratet ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med vann og natriumkloridløsning og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat.

5 Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=4/1) og målproduktet ble oppnådd som gult krystallinsk stoff (utbytte: 75%, optisk renhet: 99,7% ee).

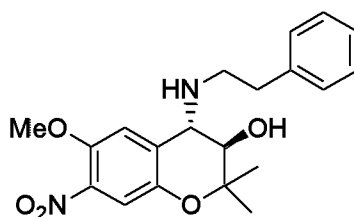
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,53 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,33 (s, 1H)

10 MS (EI): 251 [M^+]

HPLC: 18,6 min (enantiomer 24,1 min)

HPLC tilstand: chiralcel OJ-RH, MeCN/MeOH/0,01 M NaCl aq.=1/3/5, 1,0 ml/min, 40°C, 256 nm

15 (3*R**, 4*S**)-6-metoksy-2, 2-dimetyl-7-nitro-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-3-ol

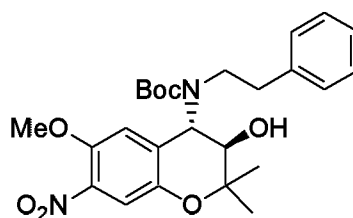


Til en løsning av (3*R**, 4*S**)-3,4-epoksy-6-metoksy-2, 2-dimetyl-7-nitro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran (2,50 g, 9,95 mmol) i 1,4-dioksan (5,0 ml) ble litiumperklorat (1,06 g, 9,95 mmol) og 4-(fenyletyl)amin (1,50 ml, 11,9 mmol) tilsatt ved romtemperatur og blandingen ble omrørt ved 80 °C i 1 time. Ved slutten av reaksjonen ble en vandig løsning av mettet ammoniumklorid tilsatt reaksjonsløsningen, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med mettet natriumkloridløsning og deretter tørket over vannfri natriumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=6/4) og målproduktet ble oppnådd som oransje amorf substans (kvantitativt utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,73-2,95 (m, 4H), 3,60 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,21-7,35 (m, 6H)

MS (EI): 372 [M^+]

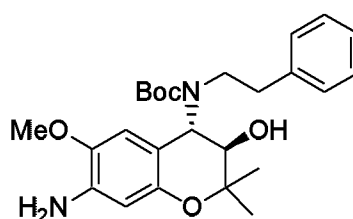
t-Butyl (2-fenyletyl) (3*R**, 4*S**)-3-hydroksy-6-metoksy-2, 2-dimetyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl karbamat



Til en løsning av (3*R**, 4*S**)-6-metoksy-2, 2-dimetyl-7-nitro-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-ol (407 mg, 1,09 mmol) og di-t-butylkarbonat (477 mg, 2,19 mmol) i tetrahydrofuran (6,0 ml) ble trietylamin (305
5 ml, 2,19 mmol) tilsatt ved 0 °C og blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Ved slutten av reaksjonen ble en vandig løsning av mettet natriumkarbonat tilsatt reaksjonsløsningen, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med 1 mol/l saltsyre, vandig løsning, og
10 mettet natriumkloridløsning, og deretter tørket over vannfri natriumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=4/1) og målproduktet ble oppnådd som gul amorf substans (utbytte: 88%).

MS (EI): 473 [$M^+ + 1$]

15 t-Butyl (2-fenyletyl) (3*R**, 4*S**)-7-amino-3-hydroksy-6-metoksy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-1- benzopyran-4-yl karbamat

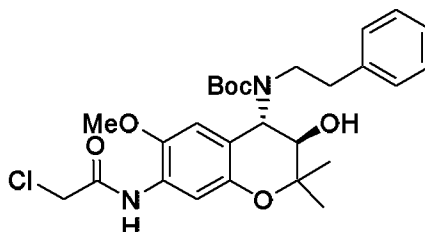


En løsning av t-butyl (2-fenyletyl) (3*R**, 4*S**)-3-hydroksy-6-metoksy-2, 2-dimetyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl karbamat (1,32 g, 2,80 mmol) og 5% palladium-karbon (132 mg) i metanol (26 ml) ble omrørt under hydrogen atmosfære ved romtemperatur natten over. Ved slutten av reaksjonen ble reaksjonsløsningen filtrert gjennom celite. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=4/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 94%).
20

Fargeløst faststoff

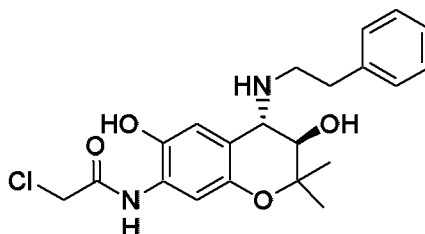
LC/MS (ESI⁺): 443[M⁺+1]

t-Butyl (2-fenyletyl) (3*R**, 4*S**)-[7-(2-klor-kloracetamid)-3-hydroksy-6-metoksy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-4-yl] karbamat



- 5 Til en løsning av t-butyl (2-fenyletyl) (3*R**, 4*S**)-7-amino-3-hydroksy-6-metoksy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-4-yl karbamat (270 mg, 0,61 mmol) i tetrahydrofuran ble trietylamin (128 μ L, 0,92 mmol) og kloracetylklorid (73 μ L, 0,92 mmol) tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Ved slutten av reaksjonen ble etanol (1 ml) og met-
- 10 tet ammoniumklorid, vandig løsning, tilsatt reaksjonsløsningen, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensset ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=5/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 91%).
- 15 Fargeløst oljeaktig produkt

2-Klor-N-[(3*R**, 4*S**)-3,6-dihydroksy-2,2-dimetyl-4-(2-fenyletylamino)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-7-yl]-acetamid



- Til en løsning av t-butyl (2-fenyletyl) (3*R**, 4*S**)-[7-(2-klor-acetamid)-3-hydroksy-6-metoksy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-4-yl] karbamat (251 mg, 0,48
- 20 mmol) i metylen klorid (5 ml) ble borantriklorid (1 M løsning i metylenklorid, 2,42 ml, 2,42 mmol) tilsatt ved 0 °C, og den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer. Ved slutten av reaksjonen ble vann tilsatt dertil, den resulterende løsningen

ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble renset ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=2/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 70%).

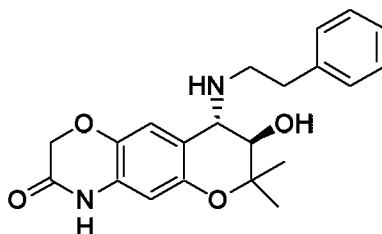
5 Lyst rosa amorft produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,75-3,00 (m, 4H), 3,50 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 8,47 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 405 $[\text{M}+1]^+$

10 MS (ESI^-) m/z : 403 $[\text{M}-1]^+$

(7*R**,8*S**)-7-hydroksy-6,6-dimetyl-8-(2-fenyletyl)amino]-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-3-en



Til en løsning av 2-klor-N-[(3*R**, 4*S**)-3,6-dihydroksy-2,2-dimetyl-4-(2-fenyletylamino)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-7-yl]-acetamid (120 mg, 0,30 mmol) i metanol (1,2 ml) ble natriumhydroksid, vandig løsning, (1 mol/l, 1,5 ml) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt i 4 timer. Ved slutten av reaksjonen ble mettet ammoniumklorid, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumhydroksid, vandig løsning, (1 mol/l) og deretter med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble renset ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=1/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 72%).

Fargeløst faststoff

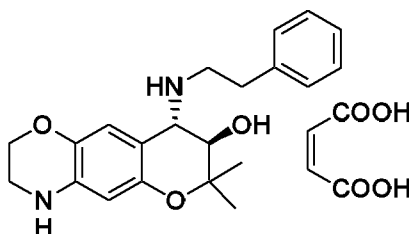
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,75-3,00 (m, 4H), 3,47 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,74 (s, 1H).

MS (ESI^+) m/z : 369 $[\text{M}+1]^+$

MS (ESI^-) m/z : 367 $[\text{M}-1]^+$

Synteseeksempel 52

(7*R**,8*S**)-6,6-dimetyl-8-(2-fenyletyl)amino]-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-7-ol maleat



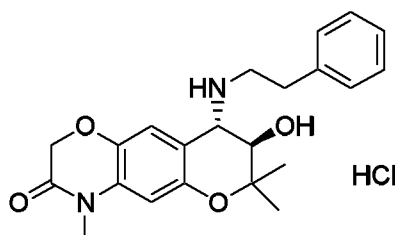
Til en løsning av (7*R**,8*S**)-7-hydroksy-6,6-dimetyl-8-(2-fenyletylamino)-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-3-en (42 mg, 0,11 mmol) i tetrahydrofuran (1,2 ml) ble litiumaluminiumhydrid (1 M løsning i tetrahydrofuran, 570 μ L, 0,57 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 90°C i 1,5 time. Ved slutten av reaksjonen ble mettet natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Maleinsyre (13 mg, 0,11 mmol) og heksan (1 ml) ble tilsatt løsningen av den resulterende blandingen i etylacetat (600 μ L) ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. Det resulterende krystallinske stoffer ble filtrert av og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 60%).

Lyst brunt faststoff

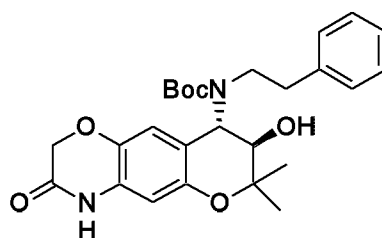
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1,04 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,85-3,30 (m, 6H), 3,80-3,85 (m, 1H), 4,11 (d, *J*=4,2 Hz, 2H), 4,15-4,20 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H).

20 Synteseeksempel 53

(7*R**, 8*S**)-7-hydroksy-4,6,6-trimetyl-8-(2-fenyletylamino)-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-3-en hydroklorid



t-Butyl (2-fenyletyl) (7*R**, 8*S**)-[7-hydroksy-6,6-dimetyl-3-okso-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-8-yl] karbamat



Til en løsning av (7*R**,8*S**)-7-hydroksy-6,6-dimetyl-8-(2-fenyletyl)amino]-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-3-en (150 mg, 0,41 mmol) i tetrahydrofuran
 5 (3 ml) ble trietylamin (85 µL, 0,61 mmol) og di-t-butylkarbonat (178 mg, 0,81 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 90°C i 1,5 time. Ved slutten av reaksjonen ble mettet ammoniumklorid, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert.

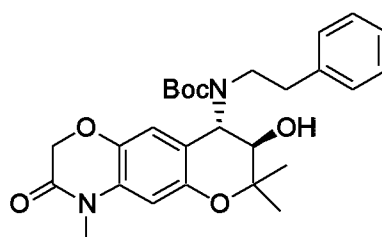
10 Den resulterende blandingen ble rensed ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=3/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 85%).

MS (ESI⁺) m / z: 469 [M+1]⁺

MS (ESI⁻) m / z: 467 [M-1]⁺

t-Butyl (2-fenyletyl) (7*R**, 8*S**)-[7-hydroksy-4,6,6-trimetyl-3-okso-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-8-yl] karbamat

15



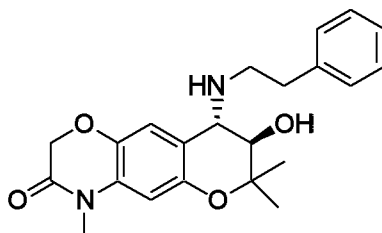
Til en løsning av t-butyl (2-fenyletyl) (7*R**,8*S**)-[7-hydroksy-6,6-dimetyl-3-okso-2,3, 4,6,7,8-heksahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-8-yl] karbamat (106 mg, 0,23 mmol) i dimetylformamid (2 ml) ble kalsiumhydroksid (79 mg, 0,57 mmol) og metyljodid (28 µL, 0,46 mmol) tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Ved slutten av reaksjonen ble mettet ammoniumklorid, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensed ved
 20

silikagelkolonne (heksan/etylacetat=2/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 100%).

MS (ESI⁺) m / z: 505 [M+23]⁺

MS (ESI⁻) m / z: 527 [M+45]⁺

- 5 (7*R**,8*S**)-7-hydroksy-4,6,6-trimetyl-8-(2-fenyletyl)amino]-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-3-en



- Til en løsning av t-butyl (2-fenyletyl) (7*R**, 8*S**)-[7-hydroksy-4,6,6-trimetyl-3-okso-2,3,4,6,7,8-heksahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-8-yl] karbamat (115 mg, 0,24 mmol) i eter (2,2 ml) ble 4 mol/l hydrogenklorid-dioksan (500 µL) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer og deretter ved 50°C i 30 minutter. Ved slutten av reaksjonen ble mettet natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensed ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=1/2) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 76%).

Fargeløst oljeaktig produkt

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,17 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,75-3,00 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,58 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,52 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J=15,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H).

MS (ESI⁺) m / z: 383 [M+1]⁺

MS (ESI⁻) m / z: 427 [M+45]⁺

(7*R**, 8*S**)-7-hydroksy-4,6,6-trimetyl-8-(2-fenyletylamino)-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-3-en hydroklorid

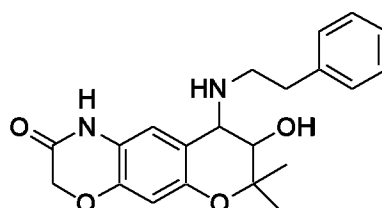
- 25 Til en løsning av (7*R**,8*S**)-7-hydroksy-4,6,6-trimetyl-8-(2-fenyletyl)amino]-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-3-en (65 mg, 0,17 mmol) i eter (2,2 ml) ble 4 mol/l hydrogenklorid-eten (200 µL) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter. Ved slutten

av reaksjonen ble det resulterende krystallinske stoffet filtrert av og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 93%).

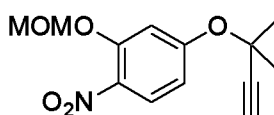
Lyst rosa faststoff

Synteseeksempel 54

- 5 7-Hydroksy-6,6-dimetyl-8-(2-fenyletylamino)-7,8-dihydro-1H,6H-4,5-dioksa-1-aza-antracen-2-en



4-(1,1-dimetyl-2-propionyloksy)-2-metoksymetoksy-1-nitro-benzen

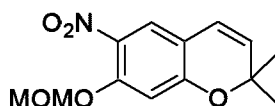


- Til en løsning av 2-nitro-4-fluorofenol (1,6 g, 10,2 mmol) i tetrahydrofuran (32 ml) ble klormetyl metyleter (1,23 g, 15,3 mmol) og di-isopropyl etylamin (2,66 ml, 15,3 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Ved slutten av reaksjonen ble mettet ammoniumklorid, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Natriumhydrid (553 mg, 12,3 mmol) og 1-metyl-2-butyn-1-ol (1,23 ml, 12,7 mmol) ble tilsatt løsningen av den resulterende blandingen i dime-
 10 tylacetamid (17 ml) ved 0°C, og den resulterende blandingen ble omrørt i 7 timer. Ved slutten av reaksjonen ble mettet ammoniumklorid, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsning ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensset ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=5/1) og mål-
 15 produktet ble oppnådd (utbytte: 94%).

20 Gult oljeaktig produkt

7-Metoksymetoksy-2,2-dimetyl-6-nitro-2H-1-benzopyran

81

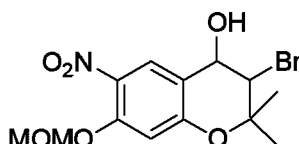


- En løsning av 4-(1,1-dimetyl-2-propionyloksy)-2-metoksymetoksy-1-nitro-benzen (2,1 g, 7,92 mmol) i diklorbenzen (21 ml) ble omrørt ved 20°C i 0,5 time. Ved slutten av reaksjonen ble den resulterende blandingen oppkonsentrert og rensset ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=5/1). Derved ble en blanding (1:1) av målproduktet og posisjonsisomeren oppnådd (utbytte: 77%).

Gult oljeaktig produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (s, 6H), 3,53 (s, 1,5 H), 3,58 (s, 1,5H), 5,10 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,64 (d, $J=10,4$ Hz, 0,5H), 5,74 (d, $J=10,4$ Hz, 0,5H), 6,27 (d, $J=10,4$ Hz, 0,5H), 6,60-6,70 (m, 1,5H), 7,67 (s, 0,5H), 7,77 (d, $J=9,1$ Hz, 0,5H).

- 3-Brom-7-metoksymetoksy-2,2-dimetyl-6-nitro-1-benzopyran-4-ol

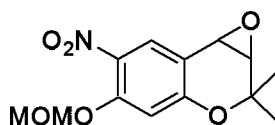


- Til en vandig løsning av en blanding av 7-metoksymetoksy-2,2-dimetyl-6-nitro-2H-1-benzopyran og posisjonsisomeren (1,5 g, 5,65 mmol) i dimetylsulfoksid (17 ml) ble N-bromsuccinimid (1,21 g, 6,78 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt i 3 timer. Ved slutten av reaksjonen ble mettet ammoniumklorid, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensset ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=7/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 27%).

- Gult faststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,73 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 4,08 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 4,88 (dd, $J=9,4, 4,4$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

3,4-Epoksy-7-metoksymetoksy-2,2-dimetyl-6-nitro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

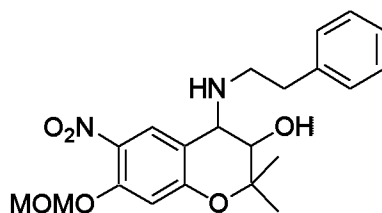


Til en løsning av 3-brom-7-metoksymetoksy-2,2-dimetyl-6-nitro-1-benzopyran-4-ol (550 mg, 1,52 mmol) i dioksan (5,5 ml) ble 1 mol/l natriumhydroksid, vandig løsning, (1,82 ml, 1,82 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer. Ved slutten av reaksjonen ble vann tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumtiosulfat, vandig løsning, og deretter med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensset ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=4/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 78%).

10 Gult oljeaktig produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,52 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

7-Metoksymetoksy-2,2-dimetyl-6-nitro-4-(2-fenyletylamino)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

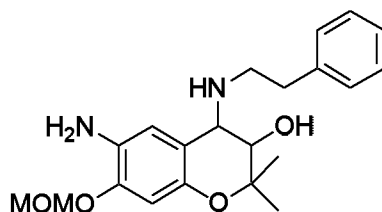


15 Til en løsning av 3,4-epoksy-7-metoksymetoksy-2,2-dimetyl-6-nitro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran (332 mg, 1,18 mmol) i dioksan (1,3 ml) ble litiumperklorat (126 mg, 1,18 mmol) og fenyletylamin (214 mg, 1,77 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer. Ved slutten av reaksjonen ble mettet natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende
20 løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensset ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=3/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 73%).

Gult oljeaktig produkt

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 2,75-3,00 (m, 4H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 7,72 (s, 1H)

7-Metoksymetoksy-2,2-dimetyl-6-amino-4-(2-fenyletylamino)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran

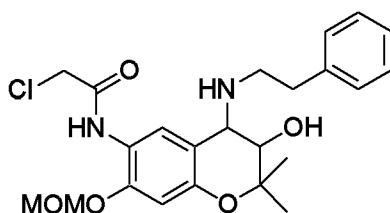


Til en løsning av 7-metoksymetoksy-2,2-dimetyl-6-nitro-4-(2-fenyletylamino)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran (265 mg, 0,66 mmol) i etanol (5 ml) ble 5% palladium-karbon (AER-type, 13 mg) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt under en strøm av hydrogen natten over. Ved slutten av reaksjonen ble den resulterende løsningen filtrert gjennom celite, oppkonsentrert, og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 98%).

Brunt oljeaktig produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,13 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,70-3,05 (m, 8H), 3,51 (s, 3H), 3,52-3,60 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,20-7,50 (m, 5H).

2-Klor-N-[3-hydroksy-7-metoksymetoksy-2,2-dimetyl-4-(2-fenyletylamino)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]-acetamid



Til 7-metoksymetoksy-2,2-dimetyl-6-amino-4-(2-fenyletylamino)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran (242 mg, 0,65 mmol) i etylacetat-dimetylformamid-blandet løsning (5 ml) ble 4 M hydrogenklorid-dioksanløsning (194 μL , 0,78 mmol) tilsatt ved 0°C , og den resulterende blandingen ble omrørt i 5 minutter. Kloracetylklorid (88 mg, 0,78 mmol) ble tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt i 15 minutter. Ved slutten av reaksjonen ble etanol og mettett natriumhydrogenkarbonat, vanlig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettett natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensert ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=1/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 79%).

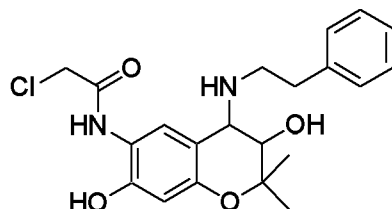
Lyst rosa oljeaktig produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,17 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,75-3,00 (m, 4H), 3,43 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,59 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H), 8,14 (s, 1H), 8,73 (s, 1H).

MS (ESI⁺) m / z: 449 [M+1]⁺

MS (ESI⁻) m / z: 447 [M-1]⁺

2-Klor-N-[3,7-dihydroksy-2,2-dimetyl-4-(2-fenyletylamino)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]-acetamid



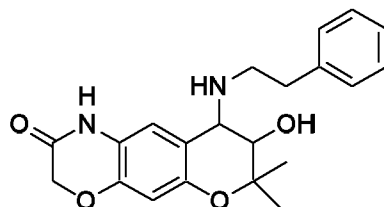
- 5 Til en løsning av 2-klor-N-[3-hydroksy-7-metoksymetoksy-2,2-dimetyl-4-(2-fenyletylamino)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]-acetamid (228 mg, 0,51 mmol) i metylenklorid (6 ml) ble borttribromid (1 M løsning i metylenklorid, 2,42 ml, 2,42 mmol) tilsatt ved 0°C, og den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer. Ved slutten av reaksjonen ble metanol og mettett natriumhydrogenkarbonat, vandig
- 10 løsning, tilsatt dertil, og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettett natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med mettett natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat og oppkonsentrert for å oppnå målproduktet (utbytte: 100%).

Fargeløst amorft produkt

- 15 MS (ESI⁺) m / z: 405 [M+1]⁺

MS (ESI⁻) m / z: 403 [M-1]⁺

7-Hydroksy-6,6-dimetyl-8-(2-fenyletyl)amino]-7,8-dihydro-1H,6H-4,5-dioksa-1-aza-antracen-2-en



- 20 Til en løsning av 2-klor-N-[3,7-dihydroksy-2,2-dimetyl-4-(2-fenyletylamino)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-yl]-acetamid (187 mg, 0,46 mmol) i metanol (2 ml) ble natriumhydroksid, vandig løsning, (1 mol/l, 1,8 ml) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt i 3 timer. Ved slutten av reaksjonen ble mettett ammoniumklorid, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsningen

ble ekstrahert med etylacetat, vasket med 1 mol/l natriumhydroksid, vandig løsning, og deretter med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensed ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat=1/3) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 61%).

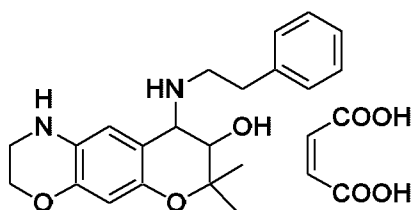
5 Fargeløst oljeaktig produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,65-3,00 (m, 4H), 3,53 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H).

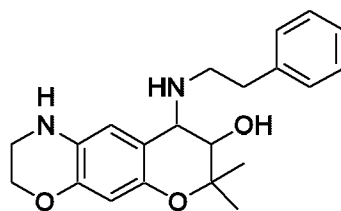
MS (ESI^+) m/z : 369 $[\text{M}+1]^+$

10 Synteseeksempel 55

6,6-Dimetyl-8-(2-fenyletyl)amino]-2,3,7,8-tetrahydro-1H,6H-4,5-dioksa-1-aza-antracen-7-ol maleat



6,6-dimetyl-8-(2-fenyletylamino)-2,3,7,8-tetrahydro-1H,6H-4,5-dioksa-1-aza-antracen-7-ol



15 Til 7-hydroksy-6,6-dimetyl-8-(2-fenyletylamino)-7,8-dihydro-1H,6H-4,5-dioksa-1-aza-antracen-2-en (67 mg, 0,18 mmol) ble litiumaluminiumhydrid (1 M løsning i tetrahydrofuran, 910 μL , 0,91 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 90°C i 0,5 time. Ved slutten av reaksjonen ble mettet natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, tilsatt dertil, den resulterende løsningen

20 ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat, og oppkonsentrert. Den resulterende blandingen ble rensed ved silikagelkolonne (etylacetat) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 59%).

Fargeløst oljeaktig produkt

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,13 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,75-3,00 (m, 4H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H).

MS (ESI^+) m / z: 355 $[\text{M}+1]^+$

5 MS (ESI^-) m / z: 389 $[\text{M}+45]^+$

6,6-dimetyl-8-(2-fenyletylamino)-2,3,7,8-tetrahydro-1H,6H-4,5-dioksa-1-aza-antracen-7-ol maleat

Til en løsning av 6,6-dimetyl-8-(2-fenyletylamino)-2,3,7,8-tetrahydro-1H,6H-4,5-dioksa-1-aza-antracen-7-ol i etylacetat (800 μL) ble maleinsyre (14 mg, 0,12 mmol) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt i 10 minutter. Heksan (1 ml) ble tilsatt dertil, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 0°C i 30 minutter. Det resulterende krystallinske stoffet ble filtrert av og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 73%).

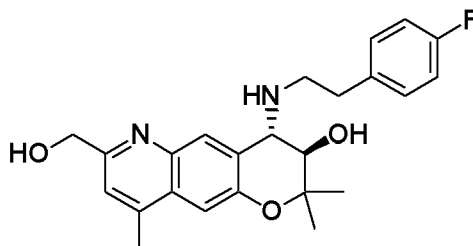
Lyst grått krystallinsk stoff

15 mp; 162-162 $^\circ\text{C}$ (dekomposisjon)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,04 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,85-3,30 (m, 6H), 3,80-3,85 (m, 1H), 4,11 (d, $J=4,2$ Hz, 2H), 4,15-4,20 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H).

Synteseeksempel 56

20 (3*R**,4*S**)-4-{[2-(4-fluorofenyl)etyl]amino}-7-hydroksymetyl-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol



Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 18. (Utbytte: 42%)

Hvitt krystallinsk stoff

25 Smp; 147-152 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1,26(s, 3H), 1,56(s, 3H), 2,59(s, 3H), 2,84-2,86(m, 2H), 2,92-3,09(m, 2H), 3,64(d, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,89(d, $J=10,2$ Hz, 1H), 4,83(s, 2H), 6,99-

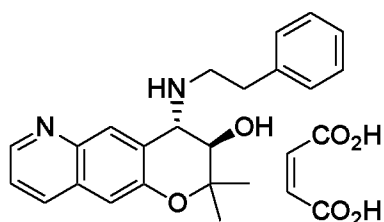
7,05(m, 3H), 7,12-7,23(m, 2H), 7,29(s, 1H), 7,81(s, 1H)

MS(ESI+)m/z; 411 [M+1]⁺

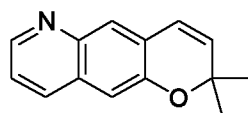
MS(ESI-)m/z; 455 [M+45]⁺

Synteseeksempel 57

- 5 (3*R**,4*S**)-2,2-dimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat



2,2-dimetyl-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin



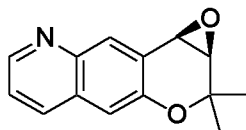
- Under nitrogenatmosfære ble en løsning av 6-amino-2,2-dimetylkromen (3,88 g, 22,1 mmol) og ruteniumtriklorid (55,0 mg, 0,265 mmol) i dimetyllenglykoldimetyler (8 ml) tilsatt 1,3-propandiol (0,639 ml, 8,84 mmol) og tri-*n*-butylfosfin (0,132 ml, 0,530 mmol) ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 180°C i 5 timer. Ved slutten av reaksjonen ble ruteniumkomplekset fjernet ved florisilkolonne, og løsemiddelet ble destillert av. Resten ble rensset ved medium trykk kolonnekromatografi (heksan/etylacetat =5/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 59%).

Grått amorf produkt

¹H-NMR(CDCl₃); 1,49(s, 6H), 5,91(d, *J*=9,9 Hz, 1H), 6,59(d, *J*=9,9 Hz, 1H), 7,08(s, 1H), 7,24-7,28(m, 1H), 7,67(s, 1H), 7,93(d, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,70(dd, *J*=4,1 Hz, 1,7Hz, 1H)

- 20 MS(ESI+)m/z; 212 [M+1]⁺

(3*R**,4*S**)-3,4-epoksy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 12.
(Utbytte: 65%)

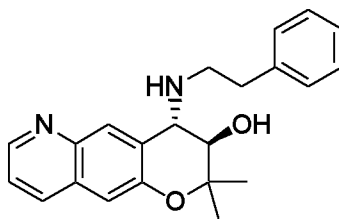
CHIRALPAK AD-RH 20 mM fosfatbuffer (pH 8,0)/acetonitril=60/40, retensjonstid:
7,3 min.

5 Brunt faststoff

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; 1,30(s, 3H), 1,65(s, 3H), 3,61(d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,18(d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,17(s, 1H), 7,34 (dd, $J=8,5$ Hz, 4,4 Hz, 1H), 8,01(d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,12(s, 1H), 8,79(dd, $J=4,1$ Hz, 1,7Hz, 1H)

MS(ESI+)m/z; 228 [M+1]⁺

10 (3*R**,4*S**)-2,2-dimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol



(Utbytte: 58%)

MS(ESI+)m/z; 349 [M+1]⁺

MS(ESI-)m/z; 393 [M+45]⁺

15 (3*R**,4*S**)-2,2-dimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat

(Utbytte: 79%)

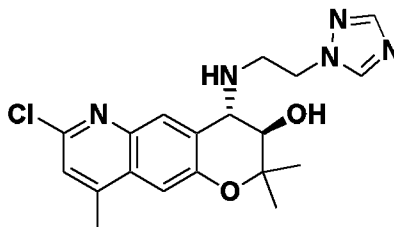
Hvitt krystallinsk stoff

Smp; 187-192 °C (dekomposisjon)

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$; 1,16(s, 3H), 1,50(s, 3H), 2,94-3,00(m, 1H), 3,09-3,20(m, 2H), 3,34-3,37(m, 1H), 4,07-4,11(m, 1H), 4,69(d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,05(s, 2H), 6,32(br s, 1H), 7,23-7,39(m, 6H), 7,49(dd, $J=8,3$ Hz, 4,1 Hz, 1H), 8,22(d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,44(s, 1H), 8,80(d, $J=3,9$ Hz, 1H)

Synteseeksempel 58

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-[2-(1-triazolyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 16.

5 (Utbytte: 32%)

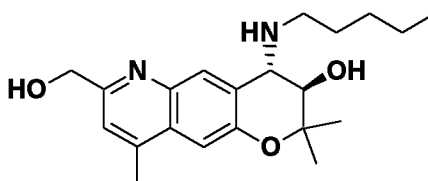
Blekt gult faststoff

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 2,00 (br), 2,58 (s, 3H), 3,23-3,35 (m, 2H), 3,63 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 3,90 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 4,29-4,38 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,18 (s, 1H)

10 MS (ESI⁺) *m* / *z*; 388 [M+1]⁺

Synteseeksempel 57

(3*R**,4*S**)-7-hydroksymetyl-4-(*n*-pentylamino)-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol



Denne forbindelsen ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 15.

15

(Utbytte: 38%)

Lyst gult krystallinsk stoff

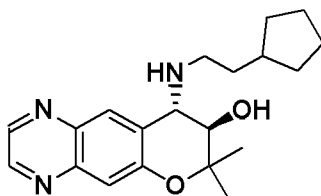
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,88-0,93 (m, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,33-1,37 (m, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,66-2,84 (m, 2H), 3,68 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 3,94 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)

20

MS (ESI⁺) *m* / *z*; 359[M+1]⁺

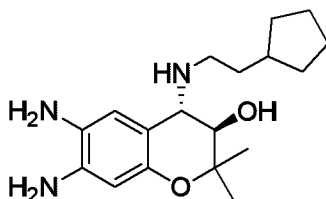
Synteseeksempel 60

(8*R**,9*S**)-7,7-dimetyl-9-[(2-cyklopentyl)amino]-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 43.

- 5 (3*R**,4*S**)-6,7-diamino-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-4-(2-cyklopentylamino)-2*H*-1-benzopyran-3-ol



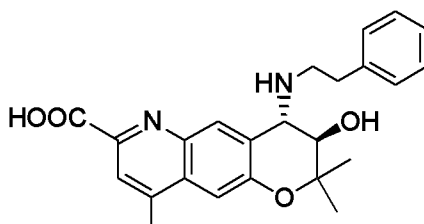
Svart amorft produkt

(8*R**,9*S**)-7,7-dimetyl-9-[(2-cyklopentyl)amino]-8,9-dihydro-7*H*-pyrano[2,3-*g*]kinoksalin-8-ol

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,05(m, 2H), 1,31(s, 3H), 1,50-1,90(m, 9H), 1,59(s, 3H), 2,60-2,90(m, 2H), 3,37(brs, 1H), 3,68(d, *J*=10,4 Hz, 1H), 3,93 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,74 (d, *J*=1,7 Hz, 1H).

Synteseeksempel 61

- 15 (3*R**,4*S**)-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-7-karboksylsyre



Til en løsning av (3*R**,4*R**)-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-7-karbonitril beskrevet i synteseeksempel 13 (465 mg, 1,20 mmol) i etanol (5 ml) ble natriumhydroksid, vandig løsning, (3 mol/l, 5 ml) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer med reflux under oppvarming. Etter avkjøling til romtemperatur ble den resulterende løsningen nøytralisert med 1 mol/l saltsyre, utfelt brunt faststoff ble filtrert av og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 90%).

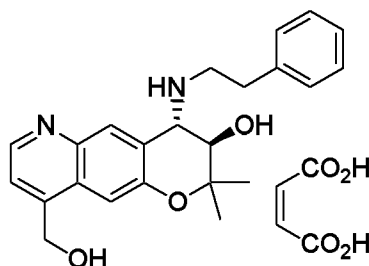
Brunt faststoff

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,07 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,89-3,08 (br, 2H), 3,10-3,28 (br, 2H), 4,03-4,22 (br, 1H), 4,30-4,44 (br, 1H), 7,01-7,54 (m, 7H), 7,86 (s, 1H), 8,51-8,73 (br, 1H)

MS (EI⁺) *m/z*: 407 [M+1]⁺

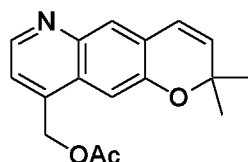
Synteseeksempel 62

(3*R**,4*S**)-9-hydroksymetyl-2,2-dimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat



Denne forbindelse ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten i synteseeksempel 15.

(2,2-Dimetyl-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-9-yl)-metylacetat



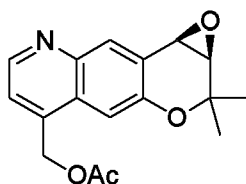
Til en løsning av 2,2,9-trimetyl-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin beskrevet i synteseeksempel 1 (3,30 mg, 14,6 mmol) i kloroform (33 ml) ble en løsning av *m*-klorperbenzoesyre (5,54 g, 19,5 mmol) i kloroform (13,2 ml)-metanol (3,3 ml) tilsatt dråpevis ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Ved slutten av reaksjonen ble natriumtiosulfat, vandig løs-

ning, tilsatt dertil og den resulterende løsningen ble ekstrahert dermed. Den resulterende organiske fase ble vasket med natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble eddiksyreanhydrid (46 ml) tilsatt resten ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 150°C i 1 time. Ved slutten av reaksjonen ble eddiksyreanhydrid destillert av, resten ble nøytralisert med natriumkarbonat, vandig løsning, ekstrahert med kloroform, og den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten renset ved medium trykk kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=1/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 34%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1,41(s, 6H), 2,09(s, 3H), 5,37(s, 2H), 5,84(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,49(d, $J=9,9$ Hz, 1H), 7,09(s, 1H), 7,24(d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,66(s, 1H), 8,61(d, $J=4,4$ Hz, 1H)

MS(ESI^+) m/z ; 284 $[\text{M}+1]^+$

(3*R**,4*S**)-(3,4-epoksy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-9-yl)-metylacetat



(Utbytte: 58%)

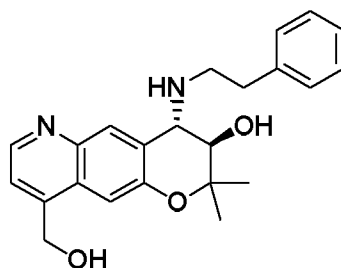
99,5% ee; CHIRALPAK AD-RH 20 mM fosfatbuffer (pH 8,0)/acetonitril=60/40, retensjonstid: 9,5 min.

Blekt, gult faststoff

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,31(s, 3H), 1,66(s, 3H), 2,18(s, 3H), 3,62(d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,18(d, $J=4,4$ Hz, 1H), 5,47(d, $J=2,2$ Hz, 2H), 7,28(s, 1H), 7,38(d, $J=4,1$ Hz, 1H), 8,16(s, 1H), 8,78(d, $J=4,4$ Hz, 1H)

MS(ESI^+) m/z ; 300 $[\text{M}+1]^+$

(3*R**,4*S**)-9-hydroksymetyl-2,2-dimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol



(Utbytte: 80%)

Brunt amorft produkt

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ; 1,23(s, 3H), 1,52(s, 3H), 2,77-2,81(m, 2H), 2,90-3,04(m, 2H),
3,58(d, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,83(d, $J=10,4$ Hz, 1H), 5,08(s, 2H), 7,17-7,21(m, 4H),
7,26-7,31(m, 2H), 7,44(d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,98(s, 1H), 8,65(t, $J=4,7$ Hz, 1H)

$\text{MS}(\text{ESI}^+)\text{m/z}$; 379 $[\text{M}+1]^+$

$\text{MS}(\text{ESI}^-)\text{m/z}$; 423 $[\text{M}+45]^+$

(3*R**,4*S**)-9-hydroksymetyl-2,2-dimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-
pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol 1 maleat

(Utbytte: 88%)

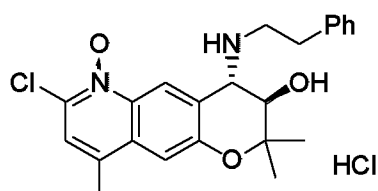
Hvitt krystallinsk stoff

Smp; 163-169 °C (dekomposisjon)

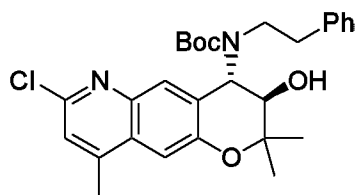
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ ; 1,17(s, 3H), 1,50(s, 3H), 2,94-3,01(m, 1H), 3,09-3,21(m,
2H), 3,35-3,38(m, 2H), 4,09(dd, $J=9,6$ Hz, 6,3 Hz, 1H), 4,72(d, $J=9,4$ Hz, 1H),
4,91(s, 2H), 5,57(brs, 1H), 6,08(s, 2H), 6,34(d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,23-7,39(m, 6H),
7,52(d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,45(s, 1H), 8,77(d, $J=4,4$ Hz, 1H)

Synteseeksempel 63

(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-6-oksy-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-
pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid



(3*R**,4*S**)-*t*-butyl-7-klor-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]
kinolin-4-yl (2-fenyletyl)karbamat

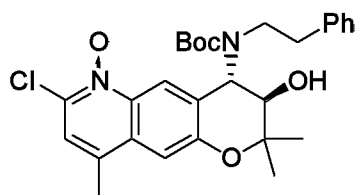


Til en løsning av (3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol beskrevet i synteseeksempel 19 (391 mg, 0,99 mmol) og di-*t*-butyldikarbonat (430 mg, 1,97 mmol) i tetrahydrofuran (8 ml) ble trietyletylamin (600 μ L, 4,29 mmol) tilsatt dråpevis, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Videre ble di-*t*-butyldikarbonat (430 mg, 1,97 mmol) tilsatt dertil ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt natten over. Ved slutten av reaksjonen ble natriumkarbonat, vandig løsning, tilsatt dertil og den resulterende løsningen ble ekstrahert med etylacetat. Den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumklorid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensert ved medium trykk kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=10/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 87%).

MS(ESI⁺)*m/z*; 497 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)*m/z*; 541 [M+45]⁺

(3*R**,4*S**)-*t*-butyl-7-klor-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-6-oksy-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-4-yl (2-fenyletyl)karbammat



Til en løsning av ((3*R**,4*S**)-*t*-butyl-7-klor-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-4-yl (2-fenyletyl)karbammat (100 mg, 0,20 mmol) i kloroform (1 ml) ble en løsning av *m*-klorperbenzoesyre (75,9 mg, 0,44 mmol) i kloroform (0,4 ml)-metanol (0,1 ml) tilsatt dråpevis ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Ved romtemperatur ble en løsning av *m*-klorperbenzoesyre (75,9 mg, 0,44 mmol) i kloroform (0,4 ml) videre tilsatt dertil og den resulterende blandingen ble omrørt natten over. Ved slutten av reaksjonen ble natriumtiosulfat, vandig løsning, tilsatt dertil og den resulterende løsningen ble ekstrahert dermed. Den resulterende organiske fasen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat, vandig løsning, og deretter med natriumklo-

rid, vandig løsning, og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter avdestillering av løsemiddelet ble resten rensset ved medium trykk kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=3/1 til 1/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 41%).

MS(ESI⁺)m/z; 513 [M+1]⁺

5 MS(ESI⁻)m/z; 557 [M+45]⁺

(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-6-oksy-4-[(2-fenyletyl)amino]]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid

Til en løsning av (3*R**,4*S**)-*t*-butyl-7-klor-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-6-oksy-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-4-yl (2-fenyletyl)karbamat (41,7 mg, 0,081 mmol) i 1,4-dioksan (0,2 ml) ble 4 mol/l saltsyre-dioksanløsning (0,42 ml) tilsatt ved romtemperatur, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 80°C i 1 time. Ved slutten av reaksjonen ble det utfelte faste stoffet filtrert av og vasket med diisopropyleter for å oppnå målproduktet (utbytte: 72%).

Hvitt krystallinsk stoff

15 Smp; 174-179 °C (dekomposisjon)

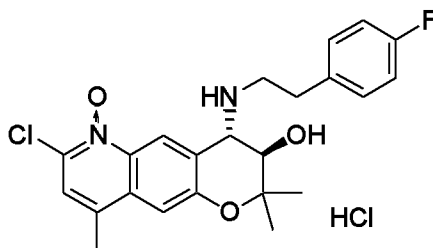
¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ; 1,14(s, 3H), 1,49(s, 3H), 2,53(s, 3H), 3,00-3,55(m, 4H), 4,21(d, *J*=9,1 Hz, 1H), 4,76(brs, 1H), 7,23-7,31(m, 6H), 7,45(s, 1H), 7,65(s, 1H), 9,08(s, 1H), 9,37(brs, 1H), 10,16(brs, 1H)

MS(ESI⁺)m/z; 413, 415 [M+1]⁺

20 MS(ESI⁻)m/z; 457, 459 [M+45]⁺

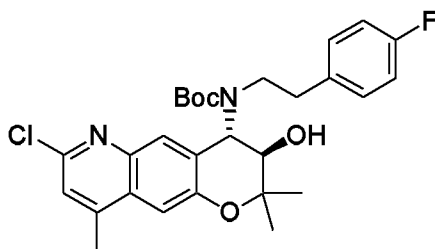
Synteseeksempel 64

(3*R**,4*S**)-7-klor-4-{[2-(4-fluorofenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-6-oksy-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid



Denne forbindelse ble fremstilt ved anvendelse av forbindelsen av synteseeksempel 23 på lignende måte som i fremgangsmåten i synteseeksempel 63.

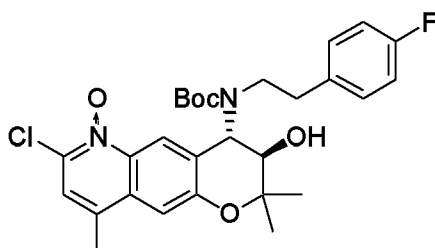
(3*R**,4*S**)-*t*-butyl-7-klor-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-4-yl [2-(4-fluorofenyl)etyl]karbamat



MS(ESI⁺)*m/z*; 515, 517 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)*m/z*; 559, 561 [M+45]⁺

- 5 (3*R**,4*S**)-*t*-butyl-7-klor-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-6-oksy-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-4-yl [2-(4-fluorofenyl)etyl]karbamat



(2-steps utbytte: 30%).

MS(ESI⁺)*m/z*; 531, 533 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)*m/z*; 575, 577 [M+45]⁺

- 10 (3*R**,4*S**)-7-klor-4-{[2-(4-fluorofenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-6-oksy-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid
(utbytte: 71%).

Lyst gult krystallinsk stoff

Smp; 193-198 °C (dekomposisjon)

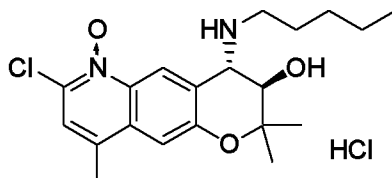
- 15 ¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ; 1,14(s, 3H), 1,49(s, 3H), 2,53(s, 3H), 2,96-3,06(m, 1H), 3,16-3,18(m, 2H), 3,36(brs, 1H), 4,19-4,22(m, 1H), 4,75-4,78(m, 1H), 7,13(t, *J*=9,08 Hz, 2H), 7,26-7,31(m, 2H), 7,45(s, 1H), 7,65(s, 1H), 9,06(s, 1H), 9,37(brs, 1H), 10,16(brs, 1H)

MS(ESI⁺)*m/z*; 431, 433 [M+1]⁺

- 20 MS(ESI⁻)*m/z*; 475, 477 [M+45]⁺

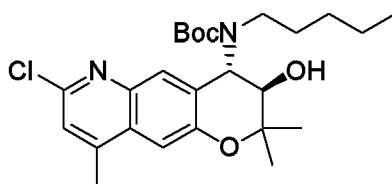
Synteseeksempel 65

(3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-6-oksy-4-(pentylamino)-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid



Denne forbindelse blev fremstillet ved anvendelse af forbindelsen af synteseeksempel 52 på lignende måde som i fremgangsmåden i synteseeksempel 63.

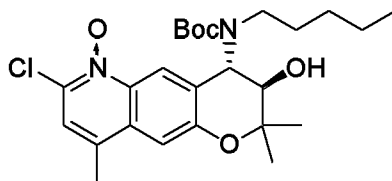
(3*R**,4*S**)-*t*-butyl-7-klor-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-4-yl pentyl karbamat



MS(ESI⁺)*m/z*; 463, 465 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)*m/z*; 507, 509 [M+45]⁺

10 (3*R**,4*S**)-*t*-butyl-7-klor-3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-6-oksy-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-4-yl pentyl karbamat



(2-steg udbytte: 23%).

MS(ESI⁺)*m/z*; 479, 481 [M+1]⁺

MS(ESI⁻)*m/z*; 523, 525 [M+45]⁺

15 (3*R**,4*S**)-7-klor-2,2,9-trimetyl-6-oksy-4-(pentylamino)-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol hydroklorid

(utbytte: 60%).

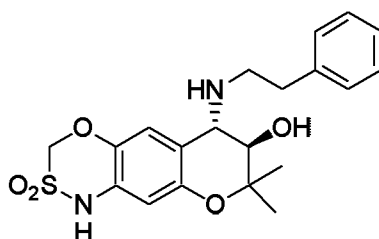
Lyst gult krystallinsk stoff

Smp; 226-230 °C (dekomposisjon)

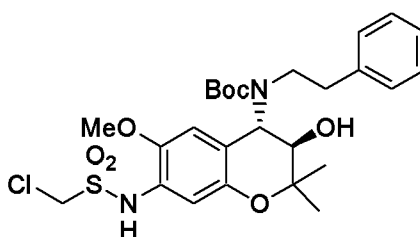
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ; 0,86(t, J=6,3 Hz, 3H), 1,16(s, 3H), 1,27-1,29(m, 4H),
 5 1,50(s, 3H), 1,60-1,72(m, 2H), 2,54(s, 3H), 2,86(brs, 1H), 3,07(brs, 1H), 4,07-
 4,10(m, 1H), 4,71(d, J=8,5Hz, 1H), 6,51(d, J=4,7 Hz, 1H), 7,47(s, 1H), 7,67(s,
 1H), 9,04(s, 1H), 9,19(brs, 1H), 9,74(brs, 1H)
 MS(ESI⁺)m/z; 379, 381 [M+1]⁺
 MS(ESI⁻)m/z; 423, 425 [M+45]⁺

10 Synteseeksempel 66

8,8-Dimetyl-6-[(2-fenyletyl)amino]-1,6,7,8-tetrahydrokromeno[7,6-e][1,3,4]oksatiazin-7-ol 2,2-dioksid



t-Butyl (3*R**,4*S**)-7-{[(klormetyl)sulfonyl]amino}-3-hydroksy-6-metoksy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-4-yl (2-fenyletyl)karbamat



15 Til en løsning av t-butyl (2-fenyletyl) (3*R**,4*S**)-7-amino-3-hydroksy-6-metoksy-
 2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-4-yl karbamat beskrevet i syntese-
 eksempel 71 (1,04 g, 2,35 mmol) i pyridin (1,90 ml, 23,5 mmol) ble klormetansul-
 fonylklorid (0,31 ml, 3,52 mmol) tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt
 ved romtemperatur i 10 timer. Ved slutten av reaksjonen ble 1 mol/l saltsyre, van-
 20 dig løsning, (ca. 30 ml) tilsatt dertil for å justere pH til omtrent 7, og deretter ble
 den resulterende løsningen ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet natrium-
 klorid, vandig løsning, og tørket over vannfri natriumsulfat og oppkonsentrert. Den

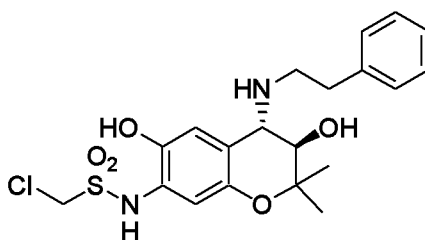
resulterende blandingen ble rensert ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat=3/1) og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 81%).

Fargeløst oljeaktig produkt

LC/MS (ES⁺): 555[M+1]⁺

5 LC/MS (ES⁻): 553[M-1]⁺

1-Klor-N-{(3*R**,4*S**)-3,6-dihydroksy-2,2-dimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-7-yl} metansulfonamid



Til en løsning av (t-butyl (3*R**,4*S**)-7-[[[(klormetyl)sulfonyl]amino]-3-hydroksy-6-metoksy-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-4-yl (2-fenyletyl)karbamat (400 mg, 0,72 mmol) i diklormetan (4,0 ml) ble 1 mol/l løsning av borttribromid i diklormetan (3,61 ml, 3,61 mmol) tilsatt under frysepunktet, og den resulterende blandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Vann ble tilsatt og den resulterende blandingen ble videre omrørt i 30 minutter. Det resulterende faste stoffet ble filtrert av, vasket med vann og deretter med kloroform. Det faste stoffet ble tørket ved 60°C i 3 timer under redusert trykk, og målproduktet ble oppnådd kvantitativt.

15 LC/MS (ES⁺): 441[M+1]⁺

LC/MS (ES⁻): 439[M-1]⁺

8,8-Dimetyl-6-[(2-fenyletyl)amino]-1,6,7,8-tetrahydrokromeno[7,6-e][1,3,4]oksatiazin-7-ol 2,2-dioksid

20 Til en løsning av 1-klor-N-{(3*R**,4*S**)-3,6-dihydroksy-2,2-dimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-7-yl} metansulfonamid (220 mg, 0,50 mmol) i metanol (2,2 ml) ble 1 mol/l natriumhydroksid, vandig løsning, (1,00 ml, 1,00 mmol) tilsatt, og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Deretter ble temperaturen hevet til 50°C, og blandingen ble videre omrørt i 2 timer. Ved slutten av reaksjonen ble løsningen avkjølt ved henstand, nøytralisert med mettet ammoniumklorid, vandig løsning, ekstrahert 4 ganger med kloroform, og tørket over vannfri natriumsulfat. Løsemiddelet ble destillert av og målproduktet ble oppnådd (utbytte: 37%).

Gult faststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,13 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,54 (brs, 3H), 2,79-3,02 (m, 4H), 3,49 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,21-7,35 (m, 5H)

5 LC/MS (ES^+): 405 $[\text{M}+1]^+$

LC/MS (ES^-): 403 $[\text{M}-1]^+$

[Preparateksempler]Preparateksempel 1

Tablett:

En forbindelse i henhold til oppfinnelsen	10 g
Laktose	260 g
Mikrokrystallinsk cellulose	600 g
Maisstivelse	350 g
Hydroksypropylcellulose	100 g
CMC-Ca	150 g
Magnesiumstearat	30 g
Total vekt	1500 g

10

De tidligere nevnte ingredienser ble blandet ved en konvensjonell fremgangsmåte og deretter ble 10000 sukker-belagte tabletter, hver inneholdende 1 mg av den aktive ingrediens per tablett, fremstilt.

Preparateksempel 2

15 Kapsel:

En forbindelse i henhold til oppfinnelsen	10 g
Laktose	440 g
Mikrokrystallinsk cellulose	1000 g
Magnesiumstearat	50 g
Total vekt	1500 g

De tidligere nevnte ingredienser ble blandet ved en konvensjonell fremgangsmåte og deretter fylt i gelatin kapsler for å fremstille 10000 kapsler, hver inneholdende 1 mg av den aktive ingrediens per kapsel.

Preparateksempel 3

5 Myk kapsel:

En forbindelse i henhold til oppfinnelsen	10 g
PEG 400	479 g
Mettet fettsyre triglyserid	1500 g
Peppermyntheolje	1 g
Polysorbat 80	10 g
Total vekt	2000 g

De tidligere nevnte ingredienser ble blandet ved en konvensjonell fremgangsmåte og deretter fylt i nr. 3 myke gelatinkapsler for å fremstille 10 000 myke kapsler, hver inneholdende 1 mg av den aktive ingrediens per kapsel.

10 Preparateksempel 4

Salve:

En forbindelse i henhold til oppfinnelsen	1,0 g
Flytende parafin	10,0 g
Cetanol	20,0 g
Hvit vaselin	68,4 g
Etylparaben	0,1 g
1-mentol	0,5 g
Total vekt	100,0 g

De tidligere nevnte ingredienser ble blandet ved en konvensjonell fremgangsmåte for å oppnå 1% salve.

Preparateksempel 5

Suppositorie:

En forbindelse i henhold til oppfinnelsen	1 g
Witepsol H15*	478 g
Witepsol W35*	520 g
Polysorbat 80	1 g
Total vekt	1000 g

(* varemerke for triglyseridtype forbindelser)

5 De tidligere nevnte ingredienser ble smelteblandet ved en konvensjonell fremgangsmåte, fylt i suppositoriebeholdere og avkjølt for å stivne, og 1000 suppositorier (1 g), hver inneholdende 1 mg av den aktive ingrediens per suppositorie, ble fremstilt.

Preparateksempel 6

Injisering:

En forbindelse i henhold til oppfinnelsen	1 mg
Destillert vann for injisering	5 ml

10

Det anvendes ved oppløsning når det appliseres.

[Farmakologiske forsøkseksempel]Effekter på den effektive refraktoriske periodeFremgangsmåte

15 Beagle-hunder ble bedøvd med pentobarbital natrium og thoraktomi ble utført langs medianlinjen under en respirator og innsnittet ble utført på pericardium for å eksponere hjertet. Et elektrokardiogram (ECG) ble registrert ved anvendelse av bipolarelektroder tilknyttet overflaten av den høyre atrialske frie vegg, høyre atrialsk aurikkel, og høyre ventrikulære frie vegg. De vagale nerver ble stimulert ved
20 anvendelse av en elektrostimuleringsinnretning med Nichrome-ledninger satt inn i

de vagale nerver i nakken bilateralt. Tilstandene for elektrostimulering til de vagale nerver ble satt slik at RR-intervallet på ECG ble forlenget med omtrent 100 msek sammenlignet med de før stimuleringen ble startet.

5 Atriale og ventrikulære effektive refraktoriske perioder ble bestemt ved S1-S2 ekstrastimulus-teknikken ved basissyklus lengder av 300 msek under bilateral vagal nerverestimulering, ved anvendelse av programmerbar elektrisk stimulator. En rekke av 10 basisstimuli(S1) ble etterfulgt av en prematur ekstrastimulus (S2) ved 2 ganger diastolisk terskel. S1-S2-intervallet ble suksessivt senket med 2 msek, og den effektive refraktoriske periode ble definert som punktet ved hvilket S2 sviktet i 10 å frembringe en propagatert respons.

For evaluering av legemiddeleffekt ble de atriale og ventrikulære effektive refraktoriske perioder bestemt før legemiddeladministrering, deretter ble respektive forbindelse administrert intravenøst ved en dose av 0,3 mg/kg eller 0,6 mg/kg, og de atriale og ventrikulære effektive refraktoriske perioder ble bestemt fra 5 minutter 15 etter administreringen.

Resultatene ble vist som prolongeringstiden på de atriale og ventrikulære effektive refraktoriske perioder, dvs. [effektiv refraktorisk periode etter legemiddeladministrering] - [effektiv refraktorisk periode før legemiddeladministrering] (msek).

Resultater

20 Forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelse utviste prolongasjonseffekt på effektiv refraktorisk periode selektivt for atrium som vist i tabell nedenfor.

Tabell

	Syntese Eksempel nr. (mg/kg)	Dose (mg/kg)	Atrialsk refraktorisk Periode (msek)
5	2	0,6	21
	4	0,6	30
	6	0,6	20
	7	0,6	25
	8	0,6	23
10	13	0,3	27
	15	0,3	27
	16	0,3	26
	20	0,3	22
	21	0,3	23
15	22	0,3	27
	23	0,3	24
	24	0,3	32
	31	0,3	21
	34	0,3	24
20	35	0,3	23
	38	0,3	28
	39	0,3	30
	43	0,3	22
	44	0,3	22
25	45	0,3	20
	46	0,3	23
	50	0,3	37
	51	0,3	31
	53	0,3	31
30	54	0,3	25
	57	0,3	25

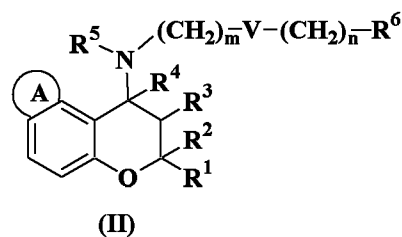
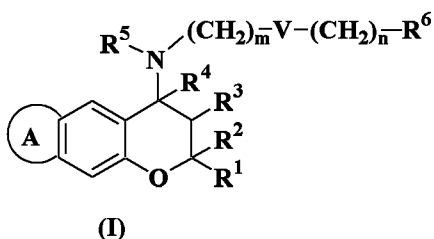
Effekter av oppfinnelsen

Forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelse utviser prolongasjonseffekt på den effektive refraktoriske periode selektivt for atrium, og kan således anvendes som anti-atrialske fibrillasjonsmidler og et supraventrikulær antiarytmisk middel, og

er anvendbare som legemidler. Videre kan de, siden forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelse har liten innvirkning på ventrikkel, bidra til trygge behandlinger av tidligere nevnte arytmiske tilstander.

P a t e n t k r a v

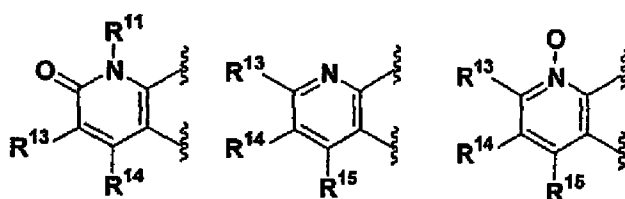
1. Benzopyranderivat med formel (I) eller (II), eller farmasøytisk akseptable salter derav,

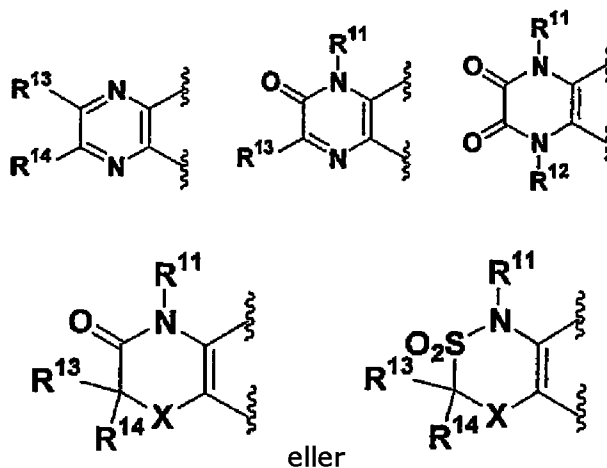


hvor

- 5 - R¹ og R² er metylgrupper;
- R³ er hydroksygruppe;
- R⁴ er et hydrogenatom;
- R⁵ er et hydrogenatom;
- (CH₂)_m-V-(CH₂)_n-enheten er -CH₂CH₂-;
- 10 - R⁶ er en C₆₋₁₄ arylgruppe som kan være tilfeldig substituert med 1 til 3 R¹⁰, en C₂₋₉ heteroarylgruppe innbefattende C₂₋₆-enkeltring heterocyklisk gruppe med 5-til 7-leddet ring og C₅₋₉-fusjonert dobbeltring heterocyklisk gruppe med atomantall 8-10, hvilket kan inneholde 1-3 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen og svovel
- 15 alene eller i kombinasjon og som kan være tilfeldig substituert med 1 til 3 R¹⁰, en C₂₋₄ alkylgruppe, C₃₋₈cykloalkylgruppe, C₃₋₈cykloalkenylgruppe som kan være tilfeldig substituert med halogen, karboksygruppe eller hydroksygruppe;
- hvor
- R¹⁰ er et halogenatom, en hydroksygruppe eller en aminogruppe;

20 og hvor ringstrukturen A er

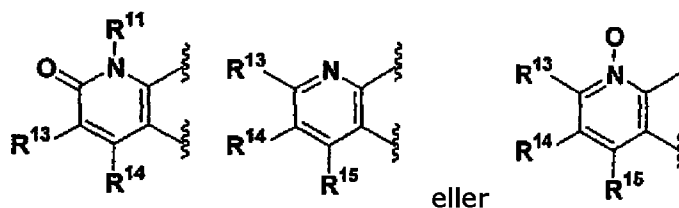




- R^{11} og R^{12} er uafhængig af hverandre enten hydrogen eller en C_{1-6} alkylgruppe;
- R^{13} ; R^{14} og R^{15} er uafhængig af hverandre hydrogen, halogen, en cyano-gruppe eller en C_{1-6} alkylgruppe som kan være substitueret med en hydroksygruppe eller en karboksygruppe;
- X er O, S, SO eller SO_2 .

2. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^6 er en C_{6-14} arylgruppe som kan være tilfældig substitueret med 1 til 3 halogenatomer eller aminogruyper.
3. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^6 er en 2-pyridylgruppe, 3-pyridylgruppe eller en 4-pyridylgruppe.
4. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^6 er en n-propylgruppe, i-propylgruppe, c-heksylgruppe, 1-c-pentenylgruppe, 2-c-pentenylgruppe, 3-c-pentenylgruppe, 1-c-heksenylgruppe, 2-c-heksenylgruppe eller 3-c-heksenylgruppe.
5. Benzopyran-derivat ifølge ethvert af kravene 1 – 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor benzopyran-derivatet er repræsenteret af formel (I).
6. Benzopyran-derivat ifølge ethvert af kravene 1 – 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor
 - R^6 er en C_{6-14} arylgruppe som kan være tilfældig substitueret med 1 til 3 halogenatomer eller aminogruyper;

- ringstrukturen A er

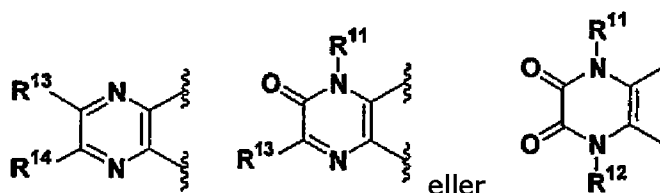


hvor

- R^{11} er et hydrogenatom;
- R^{13} er et hydrogenatom, halogenatom, C_{1-6} alkylgruppe som kan være substitueret med en hydroksygruppe;
- R^{14} er et hydrogenatom; og
- R^{15} er et hydrogenatom, halogenatom, C_{1-6} alkylgruppe som kan være substitueret med en hydroksygruppe.

7. Benzopyran-derivat ifølge et af kavene 1 – 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

- R^6 er en C_{6-14} arylgruppe som kan være tilfældig substitueret med 1 til 3 halogenatomer eller aminogrupper
- ringstrukturen A er

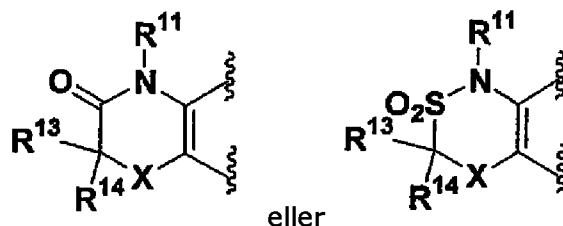


hvor

- R^{11} , R^{12} , R^{13} og R^{14} er hydrogen.

8. Benzopyran-derivat ifølge ethvert af kravene 1 – 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor

- R^6 er en C_{6-14} arylgruppe som kan være tilfældig substitueret med 1 til 3 halogenatomer eller aminogrupper;
- ringstrukturen A er



hvor

- R^{11} er hydrogen eller en C_{1-6} alkylgruppe;
- R^{13} og R^{14} er hydrogen; og
- X er O.

- 5 9. Benzopyranderivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som er

2,2,7,9-tetrametyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,

2,2,7-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,

- 10 3-hydroksy-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-7-karbonitril,

3,3-dimetyl-1-[(2-fenyletyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-pyrano[3,2-*f*]kinolin-2-ol,

7-hydroksymetyl-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,

- 15 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,

7-klor-4-{[2-(1,3-benzodioksol-5-yl)metyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,

7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(3-fenylpropyl)amino]-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,

- 20 7-klor-4-{[2-(4-fluorofenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,

7-klor-4-{[2-(2-fluorofenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,

- 25 7-klor-4-{[2-(4-klorfenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,

4-{[2-(4-aminofenyl)etyl]amino}-7-klor-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]kinolin-3-ol,

- 30 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-{[2-(3-pyridyl)etyl]amino}-3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*g*]quinolin-3-ol,

- 7-klor-4-[(2-cyklopentyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol,
 7-klor-4-{[2-(1-cyklopentenyl)etyl]amino}-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol,
 5 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-pentylamino-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol,
 7-klor-4-[(2-cykloheksyletyl)amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol,
 2,2-dimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinoksalin-3-ol,
 4-{[2-(2-fluorfenyl)etyl]amino}-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinoksalin-3-ol,
 10 4-{[2-(4-fluorfenyl)etyl]amino}-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinoksalin-3-ol,
 2,2-dimetyl-4-(pentylamino)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinoksalin-8-ol,
 4-[(2-cykloheksyletyl)amino]-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinoksalin-3-ol,
 15 7-hydroksy-6,6-dimetyl-8-[(2-fenyletyl)amino]-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-3-on,
 7-hydroksy-4,6,6-dimetyl-8-[(2-fenyletyl)amino]-4,6,7,8-tetrahydro-1,5-dioksa-4-aza-antracen-3-on,
 20 7-hydroksy-6,6-dimetyl-8-[(2-fenyletyl)amino]-1,6,7,8-tetrahydro-4,5-dioksa-1-aza-antracen-2-on,
 2,2-dimetyl-4-[(fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol.

10. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er 2,2,7-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol.
 25

11. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er 7-hydroksymetyl-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol.

12. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-[(2-fenyletyl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol.
 30

13. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er 7-klor-2,2,9-trimetyl-4-{[2-(3-pyridyl)etyl]amino}-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]-quinolin-3-ol.

14. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er 7-klor-4-[2-cykloheksyletyl]amino]-2,2,9-trimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinolin-3-ol.
- 5 15. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er 4-{[2-(2-fluorfenyl)etyl]amino}-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinoksalin-3-ol.
16. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er 4-{[2-(2-fluorfenyl)etyl]amino}-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]quinoksalin-3-ol.
- 10 17. Benzopyran-derivat ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er 7-hydroksy-6,6-dimetyl-8-[(2-fenyletyl)amino]-1,6,7,8-tetrahydro-4,5-dioksa-1-aza-antracen-2-on.
18. Farmasøytikum omfattende benzopyran-derivatet eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge ethvert av kravene 1 til 17 som en aktiv bestanddel.
- 15 19. Farmasøytikum ifølge krav 18 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av arytmi.