



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0550/88

(22) Indleveringsdag: 03 feb 1988

(41) Alm. tilgængelig: 05 aug 1988

(44) Fremlagt: 29 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 04 feb 1987 DE 3703227

(71) Ansøger: *Hoechst Aktiengesellschaft; Brueningstrasse 45; D-W-6230 Frankfurt am Main 80, DE

(72) Opfinder: Heinrich Christian *Englert; DE, Hans-Jochen *Lang; DE, Dieter *Mania; DE, Bernward

*Schoelkens; DE

(51) Int.Cl.5 C 07 D 405/04

C 07 D 409/14

/(C 07 D 405/04,

C 07 D 207:00,

C 07 D 311:00)

(C 07 D 405/04,

C 07 D 211:00,

C 07 D 311:00)

(C 07 D 409/14,

C 07 D 207:00,

C 07 D 311:00,

C 07 D 333:00)

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

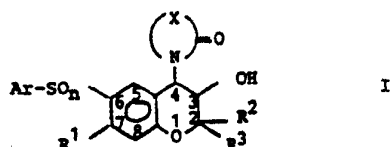
(54) 3,4-Dihydro-2H-benzo[b]pyranderivater, deres fremstilling og lægemidler indeholdende disse forbindelser

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

550-88

3,4-Dihydro-2H-benzo[b]pyraner med formlen



hvor

R¹ er H, OH, C₁₋₂-alkoxy, C₁₋₂-alkyl eller NR⁴R⁵, idet R⁴ og R⁵ er ens eller forskellige og er H, C₁₋₂-alkyl eller C₁₋₃-alkylcarbonyl,

R², R³ er ens eller forskellige og er alkyl med 1-4 C-atomer,

Ar er et aromatisk eller heteroaromatisk system, som er usubstitueret eller substitueret med 1-3 ens eller forskellige grupper C₁₋₂-alkyl, C₁₋₂-alkoxy, halogen, trifluormethyl, CN, NO₂, CO-C₁₋₂-alkyl, SO_m-C₁₋₂-alkyl, idet m er 1 eller 2,

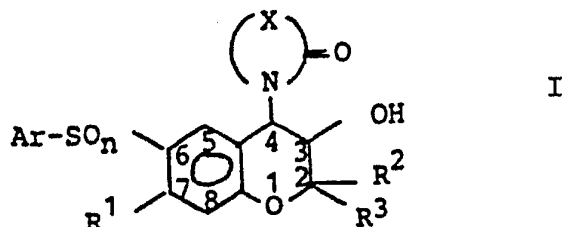
n er 1 eller 2,

fortsættes

0550-88

X er en kæde $(CH_2)_x$, som kan være afbrudt af et heteroatom O, S eller NR^6 , idet R^6 er H eller C_{1-4} -alkyl, og x er tallene 2, 3, 4 eller 5, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder og kan anvendes som lægemidler til behandling af hypertoni, angina pectoris eller hjerteinsufficiens.

Opfindelsen angår hidtil ukendte 3,4-dihydro-2H-benzo[b]pyranderivater, som er ejendommelige ved, at de har formelen



hvor

R^1 er H, OH, C_{1-2} -alkoxy, C_{1-2} -alkyl eller NR^4R^5 , idet R^4 og R^5 er ens eller forskellige og er H, C_{1-2} -alkyl eller C_{1-3} -alkylcarbonyl,

R^2 , R^3 er ens eller forskellige og er alkyl med 1-4 C-atomer,

Ar er phenyl, biphenyl eller thienyl, som er usubstitueret eller substitueret med 1-3 ens eller forskellige grupper
 20 valgt blandt C_{1-2} -alkyl, C_{1-2} -alkoxy, halogen, trifluormethyl, CN, NO_2 , C_{1-2} -alkyl-CO- og C_{1-2} -alkyl-SO_m-, hvor m er 1 eller 2,

n er 1 eller 2,

25 X er en kæde $(CH_2)_r$, hvor r er et af tallene 2, 3, 4 eller 5, hvorhos

substituenterne ved C-atomer 3 og 4 er trans-orienteret.

30 Med halogen menes F, Cl, Br eller I, fortrinsvis F, Cl og Br.

C-Atomene 3 og 4 i 3,4-dihydro-2H-benzo[b]pyransystemet (i det følgende også kort kaldet "chromansystemet") i formelen I er asymmetrisk substituerede. Den foreliggende
 35 opfindelse angår kun sådanne forbindelser, som i disse centre har modsatte konfigurationer, dvs. en "trans"-orientering

af substituenterne på disse C-atomer. Indeholder en af substituenterne R^1 , Ar, n, R^2 og/eller R^3 asymmetricentre eller, såfremt R^2 og R^3 er forskellige (og følgelig frembringer et asymmetrisk carbonatom), er opfindelsen rettet mod forbindelser med såvel S- som R-konfigurerede centre.

Forbindelserne kan foreligge som optiske isomere, som diastereoisomere, som racemater eller som blandinger deraf.

Forbindelser med formlen I, hvori R^1 til R^3 , Ar og n har ovennævnte betydninger, og X er en kæde $(CH_2)_r$, idet r er 3 eller 4, foretrækkes.

Især foretrækkes sådanne forbindelser, hvori R^1 til R^3 har ovennævnte betydninger, Ar er phenyl, som er usubstitueret eller substitueret som ovenfor defineret, n er 2, og X er en kæde $(CH_2)_r$, idet r er 3 eller 4.

Specielt foretrækkes sådanne forbindelser, hvori R^1 er H eller C_{1-2} -alkoxy, R^2 og R^3 har ovennævnte betydninger, Ar er phenyl, som er usubstitueret eller substitueret én gang med C_{1-2} -alkyl, cyano, C_{1-2} -alkoxy eller halogen, n er 2, og X er en kæde $(CH_2)_r$, idet r er 3 eller 4.

I J. Med. Chem. 1986, 29, 2194-2201, er beskrevet forbindelser, som er de forbindelser, som står forbindelserne ifølge opfindelsen nærmest i strukturel henseende. Forskellige patentansøgninger er ligeledes rettet på en større del af disse forbindelser, eksempelvis kan nævnes EP-A 107.423, EP-A 120.427, EP-A 076.075 og EP-A 120.428. De fra ovennævnte skrifter kendte forbindelser er beskrevet som antihypertensive midler.

Specielt er der i det ovenfor citerede litteratursted beskrevet sådanne forbindelser som særligt virksomme, der i 6-stillingen i 3,4-dihydro-2H-benzopyransystemet har en CN- eller en NO_2 -gruppe, idet specielt ($\pm$)-6-cyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyltrans-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny1)-2H-benzo[b]pyran-3-olen tilkommer en særlig betydning. Forbindelser, som i den ovennævnte 6-stilling har sulfonylalkylgrupper eller sulfoxyalkylgrupper, er omfattet af kravene i de ovennævnte pa-

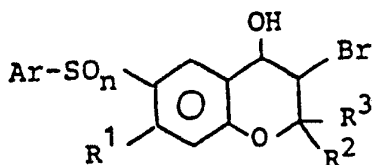
tentansøgninger, men er hidtil ikke blevet realiseret og således heller ikke undersøgt med henblik på deres virkning.

I et yderligere offentliggørelsesskrift (EP-A 173.848) er anvendelsen af disse forbindelser også ved andre cardiovaskulære sygdomme beskrevet som hensigtsmæssig. Især ved hjerteinsufficiens eller ved angina pectoris kan en afslappende virkning på karsystemet være til stor terapeutisk nytte. De i EP-A 173.848 angivne forsøg på isolerede kar hentyder til en sådan virkning af forbindelserne.

10 Med de her omhandlede forbindelser I er der nu blevet tilvejebragt en hidtil ukendt stofklasse med gunstig indvirkning på det cardiovaskulære system. Overraskende fører kombinationen af en arylgruppe Ar med en sulfonyl- eller sulfoxygruppe som substituent i 6-stillingen i chromansystemet til forbedrede virkningsegenskaber. Den iagttagne
15 overlegenhed kan ytre sig ved størrelsen af en blodtrykssænkning og/eller en afslappelse af bestemte karsystemer, såsom aorta thoracica eller coronarsystemet. Derudover iagttager man ved Langendorff-hjerte-modellen en gennemgående længerevarende forøgelse af coronargennemstrømningen, end det er tilfældet ved ovennævnte, kendte forbindelser. Herved er forbindelserne I værdifulde terapeutika, som egner sig til
20 behandlingen af forhøjet blodtryk, til behandlingen af angina pectoris samt hjerteinsufficiens. Da disse sygdomme ligeledes kan optræde i kombination med hinanden, tilkommer der forbindelserne I yderligere betydning.

Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne I, og denne fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man

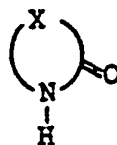
30 a) omsætter en forbindelse med formlen



II

35 hvori R^1 - R^3 , Ar og n er som ovenfor defineret, med en lactam med formlen

4

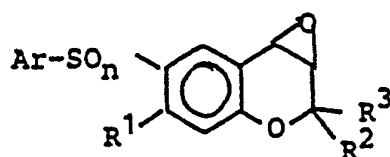


III

5

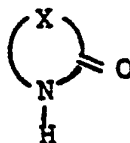
hvor X er som ovenfor defineret, eller
b) omsætter en forbindelse med formlen

10



IV

hvor R^1 - R^3 , Ar og n er som ovenfor defineret, med en lactam
15 med formlen

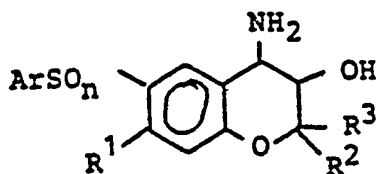


III

20

hvor X er som ovenfor defineret, eller
c) acylerer en forbindelse med formlen

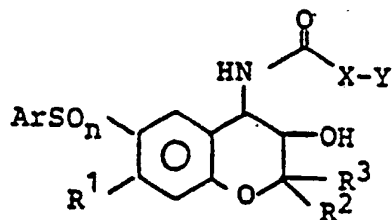
25



V

hvor R^1 - R^3 , Ar og n er som ovenfor defineret, til dannelse
af en forbindelse med formlen

30



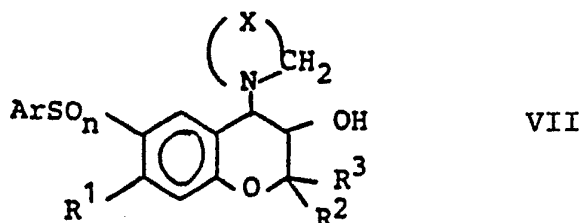
VI

35

hvor Y er en afgangsgruppe, såsom chlor eller brom, og

R^1 - R^3 , X, Ar og n er som ovenfor defineret, og cycliserer denne til dannelse af en forbindelse med formlen I, eller d) oxiderer en forbindelse med formlen

5



10

hvor R^1 - R^3 , X, Ar og n er som ovenfor defineret, til dannelse af en forbindelse med formlen I.

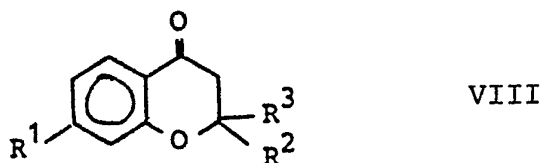
Fremstilles forbindelserne I ved fremgangsmåde a) eller b) sker dette således ved, at man omsætter forbindelserne II eller IV med lactamerne III i et egnet opløsningsmiddel, fortrinsvis i dipolære, aprotiske opløsningsmidler, såsom dimethylsulfoxid eller THF, fortrinsvis under indvirkning af baser, såsom natriumhydrid eller K-tert.butylat, som vides at være egnede til lactam-N-alkyleringer. Reak-

tionstemperaturen kan hertil varieres inden for et bredt område. Fortrinsvis arbejdes der mellem 0°C og stuetemperatur eller ved temperaturer, som kan ligge lidt over stuetemperatur.

Lactamer med formlen III er i mange tilfælde kendte eller kan let fremstilles ved metoder, som er kendt fra litteraturen. Forbindelserne II og IV er hidtil ukendte. De kan eksempelvis fremstilles ved den følgende syntesevej:

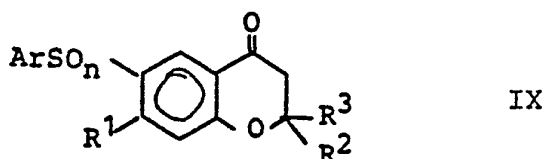
En forbindelse med formlen

30



hvor R^1 , R^2 og R^3 er som ovenfor defineret, omsættes med syrechlorider $Ar-SO_n-Cl$ på i og for sig kendt måde ved acyleringsmetoden ifølge Friedel-Crafts til dannelse af en

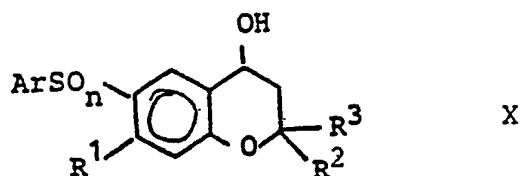
forbindelse med formlen



5

hvor R^1 , R^2 , R^3 og Ar og n er som ovenfor defineret. Denne omsættes ved reduktion under standardbetingelser, eksempelvis med NaBH_4 i methanol, til dannelse af en forbindelse med

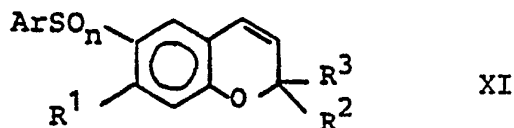
10 formlen



15

hvor R^1 , R^2 , R^3 , Ar og n er som ovenfor defineret, og underkastes derpå en vandfraspaltning, eksempelvis med pyridin/phosphoroxychlorid, hvorved der dannes en forbindelse med formlen

20



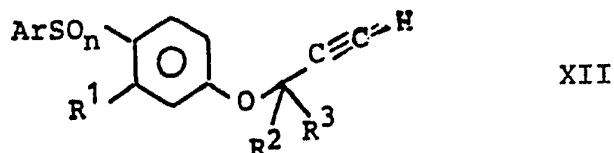
25

hvor R^1 , R^2 , R^3 , Ar og n er som ovenfor defineret. Forbindelsen XI kan nu ved standardmetoder let omdannes til et epoxid IV eller en bromhydrin II.

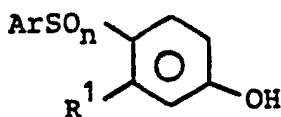
Er R^1 i denne reaktionssekvens NH_2 eller OH, er det eventuelt nødvendigt med beskyttelsesgrupper, såsom en dimethylaminomethylengruppe til NH_2 , eller en acetyl- eller methylgruppe til OH-gruppen. Disse fraspaltes atter ved gængse fremgangsmåder i egnede trin, fortrinsvis efter gennemførelsen af de i fremgangsmåde a) eller b) beskrevne omsætninger.

35 Chromener med formlen XI kan undertiden fremstilles på i og for sig kendt måde ved termisk induceret cyclisering

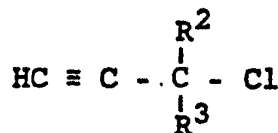
af en tilsvarende propargylether



hvor R^1 , R^2 , R^3 , Ar og n er som ovenfor defineret. Denne kan på sin side fremstilles på i og for sig kendt måde ud fra en phenol XIII og et propargylchlorid XIV



XIII



XIV

hvor R^1 , R^2 , R^3 , Ar og n er som ovenfor defineret.

Fremgangsmåderne c) og d) kan anvendes med særlig fordel, når der ønskes enantiomert rene slutprodukter I. Forbindelserne V og VII er i modsætning til forbindelserne I basiske og dermed i stand til at danne salte med organiske syrer. Ved krystallisation med egnede, optisk ensartede syrer, såsom (+)-mandelsyre eller (+)-mælkesyre, kan de fås på i og for sig kendt måde i enantiomert ren form og kan omdannes til enantiomert rene slutprodukter I ved fremgangsmåderne c) og d).

Enantiomert rene slutprodukter I kan imidlertid ligeledes opspaltes ud fra racemiske slutprodukter I ved hjælp af gængse racematspaltningsmetoder, såsom den chromatografiske adskillelse under anvendelse af chirale faser eller derivatiseringen af de racemiske produkter med optisk ensartede syrederivater (esterdannelse via 3-hydroxygruppen i chromansystemet) eller med optisk ensartede isocyanater (carbamatdannelse via 3-hydroxygruppen). De derved tilvejebragte, diastereoisomere isocyanater eller estre kan adskilles ved

gængse fremgangsmåder (krystallisation eller chromatografi) og omdannes under fraspaltning af den optisk aktive hjælpegruppe ved 3-OH-funktionen i de optisk ensartede slutforbindelser I. Særligt fordelagtig hertil har adskillelsen af
5 de diastereomere 3-menthoxyacetater vist sig at være.

Opfindelsen angår endvidere et lægemiddel til behandling af hypertoni, angina pectoris eller hjerteinsufficiens, hvilket lægemiddel er ejendommeligt ved, at det indeholder en virksom mængde af en forbindelse med ovenstående formel I.

10 Forbindelserne I ifølge opfindelsen kan som allerede nævnt anvendes som antihypertensive midler, som coronarterapeutika eller som middel til behandling af hjerteinsufficiens. De kan derved komme til anvendelse både inden for human- og veterinærmedicinen. I doseringer på mindst 0,002
15 mg/kg/dag, fortrinsvis mindst 0,01 mg/kg/dag og især mindst 0,1 mg/kg/dag, til højst 20 mg/kg/dag, fortrinsvis til højst 10 mg/kg/dag og især til højst 4 mg/kg/dag, indgives de i kapsler, dragees, tabletter, puddere, stikpiller eller opløsninger med eller uden tilsætninger af galeniske hjælpestoffer enteralt, eksempelvis oralt, eller parenteralt (såsom
20 ved injektion i karsystemet, eksempelvis intravenøst). Disse angivelser er beregnet på et voksent menneske med en legemsvægt på 75 kg. Forbindelserne I egner sig alene eller i kombination med andre hjerte-kredsløb-aktive lægemidler, såsom diuretika, Ca-antagonister, ACE-hæmmere eller β -sympaticolytika, til behandling af kardiovaskulære sygdomme,
25 såsom hypertoni, angina pectoris eller hjerteinsufficiens.

Ifølge opfindelsen kan man eksempelvis tilvejebringe de i den følgende tabel sammenstillede forbindelser med
30 formlen I.

- 1) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-7-methoxy-6-(p-chlorphenylsulfonfyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,

- 2) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-chlorophenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-piperidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,
- 3) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-nitrophenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,
- 4) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-cyanophenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,
- 5) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-methoxyphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,
- 6) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-trifluormethylphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,
- 7) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-methylsulfonylphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,
- 8) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-acetylphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,
- 9) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-7-methylamino-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,
- 10) 2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-6-(4-chlor-3-methylphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,
- 11) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(p-fluorophenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,
- 12) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(o-fluorophenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol,

De følgende eksempler illustrerer opfindelsen nærmere.

Eksempel 1

3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-trans-
5 4-(2-oxo-1-pyrrolidiny1)-2H-benzo[b]pyran-3-ol

4,3 g (0,0097 mol) 3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-2H-benzo[b]pyran-4-ol opløses i 28 ml dimethylsulfoxid, der tilsættes 3,5 ml (0,0465 mol)
10 2-pyrrolidinon og 0,78 g natriumhydrid (80%'s suspension i olie) (0,0325 mol) og omrøres i 3 timer ved 40°C. Man lader blandingen henstå natten over, hælder blandingen på isvand og skiller fra ved sugning. Udfældningen omkrystalliseres fra isopropanol. Hvide krystaller med et smeltepunkt på
15 263-65°C.

Fremstilling af udgangsforbindelsen:

3-Brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsul-
20 fonyl)-2H-benzo[b]pyran-4-ol får man fra 2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-2H-chromen og N-bromsuccinimid i en blanding af dimethylsulfoxid og H₂O i forholdet 9:1. Smeltepunkt: 200-201°C.

25 2,2-Dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-2H-chromen får man fra 2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-chroman-4-ol med phosphoroxychlorid/pyridin i benzen. Smp.: 132-33°C

2,2-Dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-chroman-4-ol får
30 man fra 2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)chroman-4-on med NaBH₄ i ethanol. Smp.: 196-97°C

2,2-Dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)chroman-4-on får
man fra 2,2-dimethyl-7-methoxy-chroman-4-on og p-toluensul-
35 fonsyrechlorid i nærværelse af aluminiumchlorid i methylenchlorid. Smp.: 221-23°C.

Eksempel 2

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-piperidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol

- 5 5 g (0,011 mol) 3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-2H-benzo[b]pyran-4-ol opløses i 32 ml dimethylsulfoxid, og den tilsættes 4,9 g (0,0526 mol) valerolactam samt 0,8 g (0,033 mol) NaH, 80%'s suspension i olie, og der omrøres i 5 timer ved 40°C. Man hælder blandingen på isvand og skiller fra ved sugning. Remanensen udkoges
10 flere gange med methanol.

Hvide krystaller med smeltepunktet: 261-63°C.

Eksempel 3

- 15 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol

- Forbindelsen fremstilles analogt til eksempel 1 ud fra 3-Brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-phenylsulfonyl-
20 2H-benzo[b]pyran-4-ol.

Hvide krystaller med smeltepunktet: 227-29°C.

Adskillelse af antipoderne, eksempel 3a

- 25 1,075 g (0,0025 mol) (±)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol opløses i 5 ml 1,2-dichlorbenzen, der tilsættes 0,9 g S(-)-1-phenylethylisocyanat, og der omrøres i ca. 12 timer ved 140°C. Hele blandingen chromatograferes
30 derpå på silicagel med elueringsmiddelsystemet toluen/ethylacetat i forholdet 1:1. Det langsommere løbende diastereomere carbamat kan beriges og fås rent ved krystallisation fra toluen (smp. 243-245°C). Ved forsæbning med NaOH i ethanol ved 80°C får man (+)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-
35 phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-olen med smeltepunkt: 209-211°C og $[\alpha]_D = +109^\circ$ (c =

0,28; CHCl_3).

Fremstilling af udgangsmaterialet:

- 5 3-Brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-phenyl-sulfonyl-2H-benzo[b]pyran-4-ol får man fra 2,2-dimethyl-7-methoxy-6-phenylsulfonyl-2H-chromen og N-bromsuccinimid i en blanding af dimethylsulfoxid og H_2O i forholdet 9:1. Smeltepunkt: 202-203°C.
- 10 2,2-Dimethyl-7-methoxy-6-phenylsulfonyl-2H-chromen får man fra 2,2-dimethyl-4-hydroxy-7-methoxy-6-phenylsulfonylchroman med pyridin/phosphoroxychlorid i benzen. Smp.: 140-41°C.
- 15 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-7-methoxy-6-phenylsulfonylchroman får man fra 2,2-dimethyl-7-methoxy-6-phenylsulfonylchroman-4-on med natriumborhydrid i methanol. Smp.: 146-147°C.
- 20 2,2-Dimethyl-7-methoxy-6-phenylsulfonylchroman-4-on får man fra phenylsulfonylchlorid, 2,2-dimethyl-7-methoxychroman-4-on og aluminiumchlorid i methylenchlorid. Smp.: 223-25°C.

Eksempel 4

- 25 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-methylphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-2H-benzo[b]pyran-3-ol
- 30 Til 8,2 g (0,02 mol) 3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4'-methylphenylsulfonyl)-2H-benzo[b]pyran-4-ol i 30 ml dimethylsulfoxid sættes der 0,75 g (0,025 mol) 80% NaH. Efter omrøring i 1 time ved 20°C tilsættes der yderligere 0,75 g (0,025 mol) 80% NaH og 1,9 ml (0,025 mol) 2-pyrrolidon, og der omrøres i 45 minutter ved 40°C og 6 timer ved 20°C. Efter tilsætning til isvand skilles udfældningen fra
- 35 ved sugning, tørres og omkrystalliseres flere gange fra methanol.

Krystaller med smeltepunkt: 242-243°C.

Fremstilling af udgangsmaterialet:

- 5 3-Brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-methylphenylsulfonyl)-
2H-benzo[b]pyran-4-ol

Til 12,6 g (0,04 mol) 2,2-dimethyl-6-(4'-methyl)-
phenylsulfonyl-chromen i en opløsning af 70 ml dimethylsulf-
10 oxid og 1,4 ml vand sættes der under afkøling (isopropanol/-
tøris) nyligt omkrystalliseret N-bromsuccinimid. Temperaturen
stiger forbigående til 27°C. Der afkøles til 20°C, og efter
én times omrøring sættes blandingen til is/ethylacetat.
Ethylacetat-fasen vaskes flere gange med vand og tørres
15 over natriumsulfat. Ved inddampning krystalliserer brom-
hydrin-derivatet. Krystaller med smeltepunktet: 141-142°C.

Eksempel 5

- 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-
20 pyrrolidiny)-2H-benzo[b]pyran-3-ol

Til en suspension af 0,6 g (0,02 mol) 80% NaH i 10
ml DMSO sættes der dråbevis en opløsning af 6,3 g (0,02
mol) 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3,4-epoxi-6-phenylsulfonyl-2H-
25 benzo[b]pyran i 20 ml DMSO ved 20°. Derpå tilsættes der 2,3
ml (0,03 mol) 2-pyrrolidinon, og der omrøres i 1 time ved
45°C. Efter henstand natten over ved 20°C sættes blandingen
til isvand. Udfældningen skilles fra ved sugning, vaskes
til neutralpunktet, tørres og chromatograferes på silicagel
30 med en blanding med methylenchlorid og methanol i forholdet
19:1. Der opfanges 30 ml-fraktioner. Fraktionerne 12-15
inddampes, og remanensen omkrystalliseres fra acetonitril.

Smeltepunkt: 201-202°C.

Fremstilling af udgangsmaterialet:

3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-6-phenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran får man fra 3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran-4-ol med NaH i DMSO.

Smeltepunkt: 103-105°C.

3-Brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran-4-ol får man fra 2,2-dimethyl-6-phenylsulfonyl-2H-chromen og N-bromsuccinimid i en blanding af dimethylsulf-oxid og H₂O i forholdet 9:1.

Smeltepunkt: 126°C.

2,2-Dimethyl-6-phenylsulfonyl-2H-chromen med smeltepunktet: 70-71°C fremstilles ved kendte fremgangsmåder ud fra 6-phenylsulfonylphenyl-1,1'-dimethylpropargylether. Denne ether får man på ligeledes kendt måde ud fra 6-phenylsulfonylphenol og 3-methyl-3-chlorbutin.

(±)-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-2H-benzo[b]pyran-3-ol (eksempel 5a)

(±)-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-2H-benzo[b]pyran-3-ol forestres ved standard-metoder med (-)-menthoxyeddikesyrechlorid. De diastereomere estre adskilles på en silicagelsøjle med en blanding af methylenchlorid og ethylacetat i forholdet 9:1 og forsæbes med alkoholisk natriumethylatopløsning under omrøring ved 20°C. Efter fortynding med koldt vand skilles udfældningen fra sugning og vaskes til neutral reaktion.

(+)-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonyl-4-(2'-oxo-1-pyrrolidiny)-2H-benzo[b]pyran-3-ol

Smeltepunkt: 122-133°, $[\alpha]_D = +37,8^\circ$ c = 1 (ethanol)

Eksempel 6

6-(4-Chlorphenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny1)-2H-benzo[b]pyran-3-ol

- 5 Forbindelsen fremstillet analogt til eksempel 1 ud fra 3-brom-6-(4-chlorphenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-2H-benzo[b]pyran-4-ol.

Hvide krystaller med smeltepunkt: 260-262°C.

- 10 Fremstilling af udgangsforbindelserne:

Analogt til eksempel 1:

3-Brom-6-(4-chlorphenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-2H-benzo[b]pyran-4-ol med smp.: 175-177°C.

15

6-(4-chlorphenylsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-methoxy-chromen med smp.: 142-143°C.

Eksempel 7

- 20 6-(4-Bromphenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny1)-2H-benzo[b]pyran-3-ol.

Analogt til eksempel 1 fra 3-brom-6-(4-bromphenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-2H-benzo[b]pyran-4-ol.

- 25 Hvide krystaller med smp.: 281-282°C.

Eksempel 8

3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(4-methoxyphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny1)-2H-benzo[b]pyran-3-ol.

30

Forbindelserne fremstilles analogt til eksempel 1 fra 3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(4-methoxyphenylsulfonyl)-2H-benzo[b]pyran-4-ol og har et smp. på 286-287°C.

35

Eksempel 9

3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(2-thienylsulfonyl)-
trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol

- 5 Analogt til eksempel 1 fra 3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-
7-methoxy-6-(2-thienylsulfonyl)-2H-benzo[b]pyran-4-ol, smp.:
135-136°C.

Eksempel 10

- 10 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-7-ethoxy-6-phenylsulfonyl-trans-4-
(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol

Analogt til eksempel 1 fra 3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-
7-ethoxy-6-phenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran-4-ol, smp.: 197-
15 198°C.

Eksempel 11

- 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-phenylsulfonyl-trans-4-
(2-oxo-1-piperidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol
20

Analogt til eksempel 2 fra 3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-
7-methoxy-6-phenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran-4-ol.

Hvide krystaller med smp.: 157-158°C.

25 Eksempel 12

6-(4-Cyanphenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-
(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol.

- Analogt til eksempel 1 fra 3-brom-6-(4-cyanphenylsulfonyl)-
30 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-benzo[b]pyran-4-ol.

Hvide krystaller med smp.: 234-235°C.

Fremstilling af udgangsmaterialet:

- 3-Brom-6-(4-cyanphenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-
35 2H-benzo[b]pyran-4-ol får man som beskrevet under eksempel
3 fra 6-(4-cyanphenylsulfonyl)-2,2-dimethyl-3-chromen.

Smp.: 157-158°C.

Eksempel 13

3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-methoxyphenylsulfonyl)-trans-
5 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol.

Analogt til eksempel 1 fra 3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-
6-(2-methoxyphenylsulfonyl)-2H-benzo[b]pyran-4-ol.

Hvide krystaller med smp.: 196-198°C.

10

Eksempel 14

3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-methylphenylsulfonyl)-trans-4-
(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol.

15 Analogt til eksempel 1.

Hvide krystaller med smp.: 214-216°C.

Eksempel 15

3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-chlorphenylsulfonyl)-trans-4-
20 (2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol

Analogt til eksempel 1.

Hvide krystaller med smp.: 85-87°C.

25 Eksempel 16

Fremstilling af 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonyl-
trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol
(Forbindelse fra eksempel 5 ifølge fremgangsmådevariant c)

30 En opløsning af 3-brom-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-
phenylsulfonyl 2H-benzo[b]pyran-4-ol i ethanol omrystes i 8
timer ved 50°C i autoklave ved et tryk på 8×10^5 Pa NH_3 .
Efter afkølingen indampes der til tørhed og omkrystalliseres
fra ethylacetat. Man får 4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-
35 6-phenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran-3-ol med smp.: 160-163°C,
som straks underkastes en acetylering med 4-chlorsmørsyre-

chlorid. Hertil omrøres stoffet samt syrechloridet i CH_2Cl_2 og i en tofaseblanding med 2 N natriumhydroxid-opløsning i 24 timer ved stuetemperatur. Efter gængs oparbejdning får man 4-(4-chlorbutyrylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran-4-ol med smp.: 155-157°C. Cycliseringen til dannelse af titelforbindelsen sker ved opløsning af stoffet i tetrahydrofuran, tilsætning af en støkiometrisk mængde 80%'s NaH-suspension i olie og omrøring af blandingen ved stuetemperatur i 24 timer. Slutproduktet er identisk med det ifølge fremgangsmåde b) udvundne produkt. Smp.: 200-201°C. Underkastes 4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran-3-ol en racematspaltning, kan man således ud fra dens (+)-enantiomer få den rene (+)-enantiomer fra eksempel 5a med de der angivne data.

Eksempel 17

3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-phenylsulfoxy-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-2H-benz[b]pyran-3-ol

Analogt til eksempel 1. Smp.: 211-212°C.

Farmakologiske data.

Coronargennemstrømning på Langendorff-hjerte.

25 a) Metode

Marsvin af begge køn dræbes ved et nakkeslag. Hjertene udtages hurtigt og perfunderes ved metoden ifølge Langendorff (Langendorff, Pflügers Arch. Ges. Physiol. 190, 280 (1895)) med en Ringer-opløsning. Opløsningen indeholder 154 mmol NaCl, 5,6 mmol KCl, 1,9 mmol CaCl_2 , 2,4 mmol NaHCO_3 og 5 mmol glucose og gennembluftes med oxygen. Dens temperatur er 37°C. Forsøgsforbindelserne (0,1%'s opløsning i propan-1,2-diol) tilsættes som en bolusinjektion i tilgangsslangen for den indstrømmende Ringer-opløsning. Virkningen, dvs. ændringerne i coronarstrømningen, bestemmes ved hjælp af en dråbetæller og registreres ved hjælp af en Hellige Multiskriptor

(Hellige GmbH, Freiburg, DE). Hver forbindelse afprøves i 3 forskellige doser med 6 forskellige hjertepræparater til hver dosis. Ud fra disse data beregnes ED₅₀-værdien (probit-analyse, lineær regression) som den dosis, hvor der kan forventes en 50%'s stigning i coronargennemstrømningen. Varigheden af den forøgede coronargennemstrømning er blevet bestemt på 6 forskellige hjertepræparater for den i nedenstående tabel anførte enkeltdosis.

10 b) Resultater.

	Forbindelse	ED ₅₀	Virkningsvarighed (dosis)
15	(+)-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-phenyl-sulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol	100 ng	13 min. (100 ng)
20	(eksempel 5a)		
25	(±)-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-phenyl-sulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol	304 ng	11 min. (400 ng)
30	(eksempel 5)		
35	(±)-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-methyl-phenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol	180 ng	13 min. (200 ng)
40	(eksempel 14)		
45	(±)-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol	670 ng	14 min. (500 ng)
50	(eksempel 3)		

20

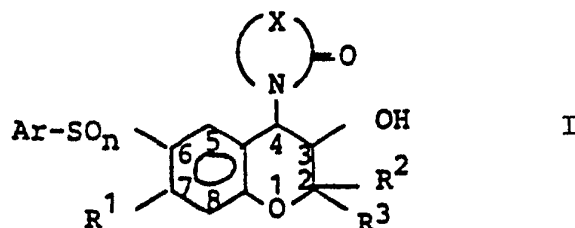
	Forbindelse	ED ₅₀	Virkningsvarighed (dosis)
5	(+)-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol	370 ng	11 min. (500 ng)
10	(eksempel 3a)		
15	(±)-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-6-p-tolylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran-3-ol	570 ng	11 min. (500 ng)
20	(eksempel 4)		
25	(±)-6-Cyano-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol (eksempel fra J. Med. Chem. 1986, <u>29</u> , 2194-2201)	590 ng	6 min. (500 ng)
30			
35	(±)-2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-7-methoxy-6-methylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-ol	>100 ng	-
40	(omfattet af EP-A 173.848)		

45

50

P a t e n t k r a v .

1. 3,4-Dihydro-2H-benzo[b]pyranderivater, k e n-
d e t e g n e t ved, at de har formlen



10

hvor

R^1 er H, OH, C_{1-2} -alkoxy, C_{1-2} -alkyl eller NR^4R^5 , idet R^4
og R^5 er ens eller forskellige og er H, C_{1-2} -alkyl eller
 C_{1-3} -alkylcarbonyl,

15

R^2 , R^3 er ens eller forskellige og er alkyl med 1-4 C-atomer,

Ar er phenyl, biphenyl eller thienyl, som er usubstitueret
eller substitueret med 1-3 ens eller forskellige grupper
20 valgt blandt C_{1-2} -alkyl, C_{1-2} -alkoxy, halogen, trifluorme-
thyl, CN, NO_2 , C_{1-2} -alkyl-CO- og C_{1-2} -alkyl-SO_m-, hvor m er
1 eller 2,

n er 1 eller 2,

25

X er en kæde $(CH_2)_r$, hvor r er et af tallene 2, 3, 4 eller
5, hvorhos

substituenterne ved C-atomer 3 og 4 er trans-orienteret.

30

2. Forbindelse I ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at substituenterne har følgende betydning:

R^1 , R^2 , R^3 og n er som defineret i krav 1,

Ar er phenyl eller biphenyl, og

X er $(CH_2)_r$, hvor r er 3 eller 4.

35

3. Forbindelse I ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at substituenterne har følgende betydning:

R^1 , R^2 og R^3 er som defineret i krav 1,

Ar er phenyl, som er usubstitueret eller substitueret som defineret i krav 1,

X er $(CH_2)_r$, hvor r er 3 eller 4.

5 4. Forbindelse I ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at substituenterne har følgende betydning:

R^1 er H eller C_{1-2} -alkoxy

R^2 og R^3 er som defineret i krav 1,

Ar er phenyl, som er usubstitueret eller substitueret én

10 gang med C_{1-2} -alkyl, cyano, C_{1-2} -alkoxy eller halogen,
n er 2, og

X er $(CH_2)_r$, hvor r er 3 eller 4.

5. Forbindelse I ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at substituenterne har følgende betydning:

15 R^1 er H eller CH_3O

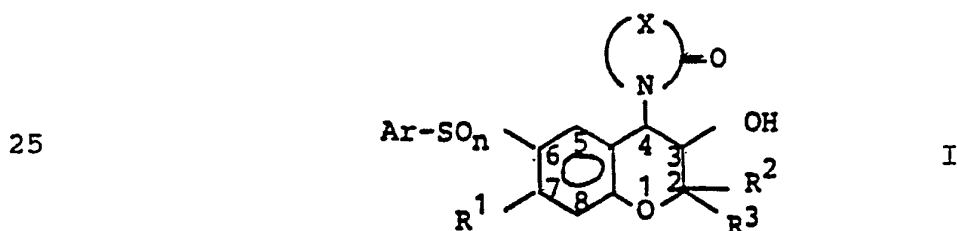
R^2 og R^3 er CH_3 ,

Ar er phenyl,

n er 2, og

X er $(CH_2)_3$.

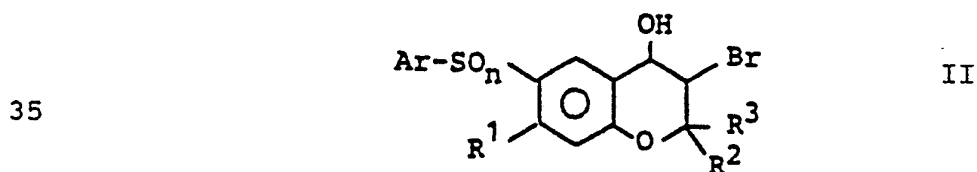
20 6. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne
ifølge krav 1 med formlen



30 hvori R^1 , R^2 , R^3 , X, Ar og n har de i krav 1 angivne betyd-
ninger,

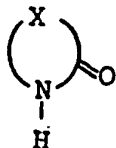
k e n d e t e g n e t ved, at man

a) omsætter en forbindelse med formlen



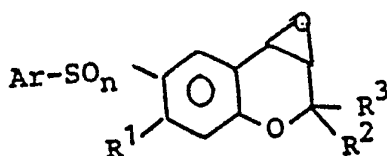
23

hvor R^1 - R^3 , Ar og n er som ovenfor defineret, med en lactam med formlen



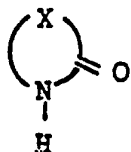
III

hvor X er som ovenfor defineret, eller
b) omsætter en forbindelse med formlen



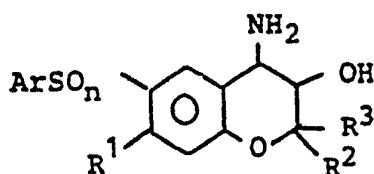
IV

hvor R^1 - R^3 , Ar og n er som ovenfor defineret, med en lactam med formlen



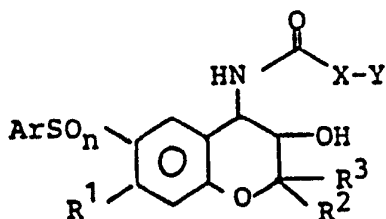
III

hvor X er som ovenfor defineret, eller
c) acylerer en forbindelse med formlen



V

hvor R^1 - R^3 , Ar og n er som ovenfor defineret, til dannelsen af en forbindelse med formlen



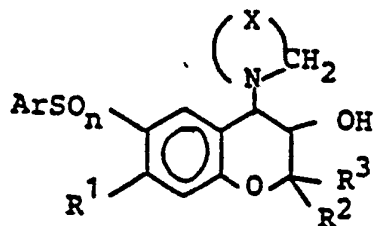
VI

hvor Y er en afgangsgruppe, og R^1-R^3 , X , Ar og n er som ovenfor defineret, og cycliserer denne til dannelse af en forbindelse med formlen I, eller

d) oxiderer en forbindelse med formlen

5

10



VII

hvor R^1-R^3 , X , Ar og n er som ovenfor defineret, til dannelse af en forbindelse med formlen I.

7. Anvendelse af en forbindelse med formlen I ifølge krav 1 til fremstilling af et lægemiddel mod hypertoni, angina pectoris eller hjerteinsufficiens.

8. Lægemiddel til behandling af hypertoni, angina pectoris eller hjerteinsufficiens, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en virksom mængde af en forbindelse med formlen I ifølge krav 1.

25

30

35