

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154557 B



(21) Patentansøgning nr.: 2641/81

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 311/04

(22) Indleveringsdag: 16 jun 1981

(41) Alm. tilgængelig: 18 dec 1981

(44) Fremlagt: 28 nov 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 17 jun 1980 JP 80841/80 25 dec 1980 JP 182854/80

(71) Ansøger: *KOWA COMPANY LTD.; 6-29, 3-chome, Nishiki; Naka-ku, Nagoya-shi; Aichi-ken, JP

(72) Opfinder: Masami *Shiratsuchi; JP, Noboru *Shimizu; JP, Hiromichi *Shigyo; JP, Yoshinori *Kyotani; JP, Hisashi *Kunieda; JP, Kiyoshi *Kawamura; JP, Seiichi *Sato; JP, Toshihiro *Akashi; JP, Masahiko *Nagakura; JP, Naotoshi *Sawada; JP, Yasumi *Uchida; JP

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

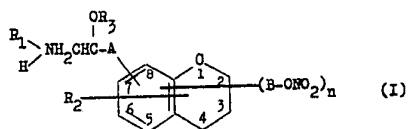
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,4-dihydro-8-((2-hydroxy-3-alkylamino)-propoxy)-2H-1-benzopyranderivater eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammen drag:

2641-81

Benzopyranforbindelser med formelen



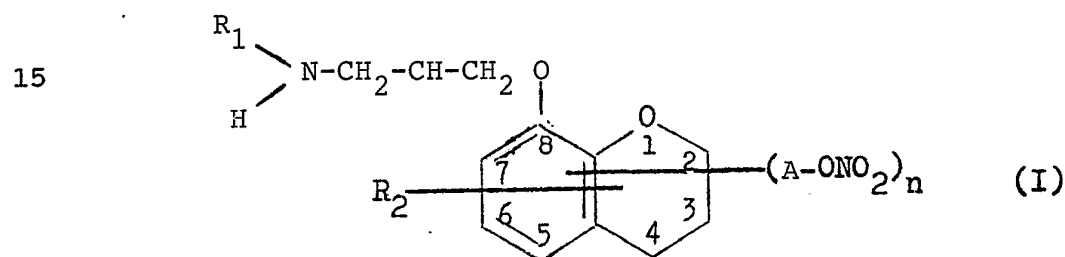
hvor A er en direkte binding eller $-OCH_2-$, R_1 er alkyl, hydroxyalkyl, alkylaminoalkyl, nitratoalkyl eller eventuelt i phenyldelen med alkoxy substitueret phenylalkyl, R_2 er H, halogen, OH, NO_2 , carbamoyl, alkyl, alkoxy, alkenyloxy eller acetyl, R_3 er H eller NO_2 , B er en direkte binding, alkylen, $-O$ -alkylen eller $-CONH$ -alkylen, og n er 1 eller 2, eller syreadditionssalte deraf fremstilles ved en række fremgangsmåder.

Forbindelserne med formlen (I) og deres salte er terapeutisk aktive til behandling af sygdomme i det kardiovaskulære system.

DK 154557 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte benzopyranderivater eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf. Disse derivater har forskellige farmakologiske aktiviteter, såsom vaskulær glatmuskel-afslappende virkning, adrenergisk α - og β -blokerende virkning, der resulterer i en reduktion i hjerteslagshastigheden, myocardial-oxygenforbrugsreducerende virkning, blodgennemstrømningsforøgende virkning og en blodtrykssænkende virkning.

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er nærmere betegnet 3,4-dihydro-8-[(2-hydroxy-3-alkylamino)-propoxy]-2H-1-benzopyranderivater med den almene formel (I)



20

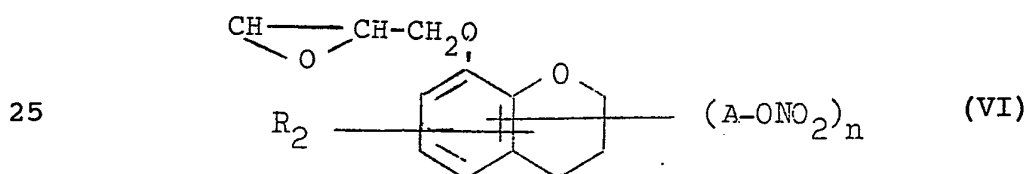
hvor R_1 betyder en C_{3-5} -alkylgruppe, R_2 betyder hydrogen, halogen, OH, NO_2 , en carbamoylgruppe, en C_{1-4} -alkylgruppe, en C_{1-4} -alkoxygruppe, en C_{1-4} -alkenyl-oxygruppe eller en acetylgruppe, A betyder en direkte binding, en C_{1-7} -alkylengruppe, en -O- C_{1-4} -alkylengruppe eller en -CONH- C_{1-4} -alkylengruppe, og n står for 1 eller 2, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Som et resultat af ekstensivt arbejde på benzopyranforbindelser og deres syntese og anvendelse er det med den foreliggende opfindelse lykkedes at syntetisere de hidtil ukendte forbindelser med formel (I) og syreadditionssaltene deraf, som ikke tidligere er beskrevet i litteraturen. Dette arbejde har også ført til den erkendelse, at disse hidtil

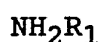
ukendte forbindelser har forskellige farmakologiske virkninger, som gør dem værdifulde ved behandlingen af kardiovaskulære sygdomme.

DE-offentliggørelsesskrift nr. 2 804 625 og 2 805 404, publiceret europæisk patentansøgning nr. 3278 og publiceret japansk patentansøgning nr. 149 937/1978 beskriver f.eks. forbindelser med β -blokerende virkning. Forbindelserne, der er beskrevet i kendt teknik, er imidlertid klart forskellige i ringstruktur fra de her omhandlede forbindelser. Det er også en klar afvigelse fra forbindelser fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse, at de kendte forbindelser ikke har gruppen $-(A-ONO_2)_n$ vist i ovennævnte almene formel (I). De er også forskellige fra hinanden i farmakologisk virkning på den måde, at medens de kendte forbindelser ikke viser blodtrykssænkende- og blodgennemstrømningsforøgende virkning, har de her omhandlede forbindelser, der er repræsenteret ved formel (I), også virkning på disse områder.

Den her omhandlede analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne (I) er karakteriseret ved, at man omsætter en forbindelse med den almene formel (VI)



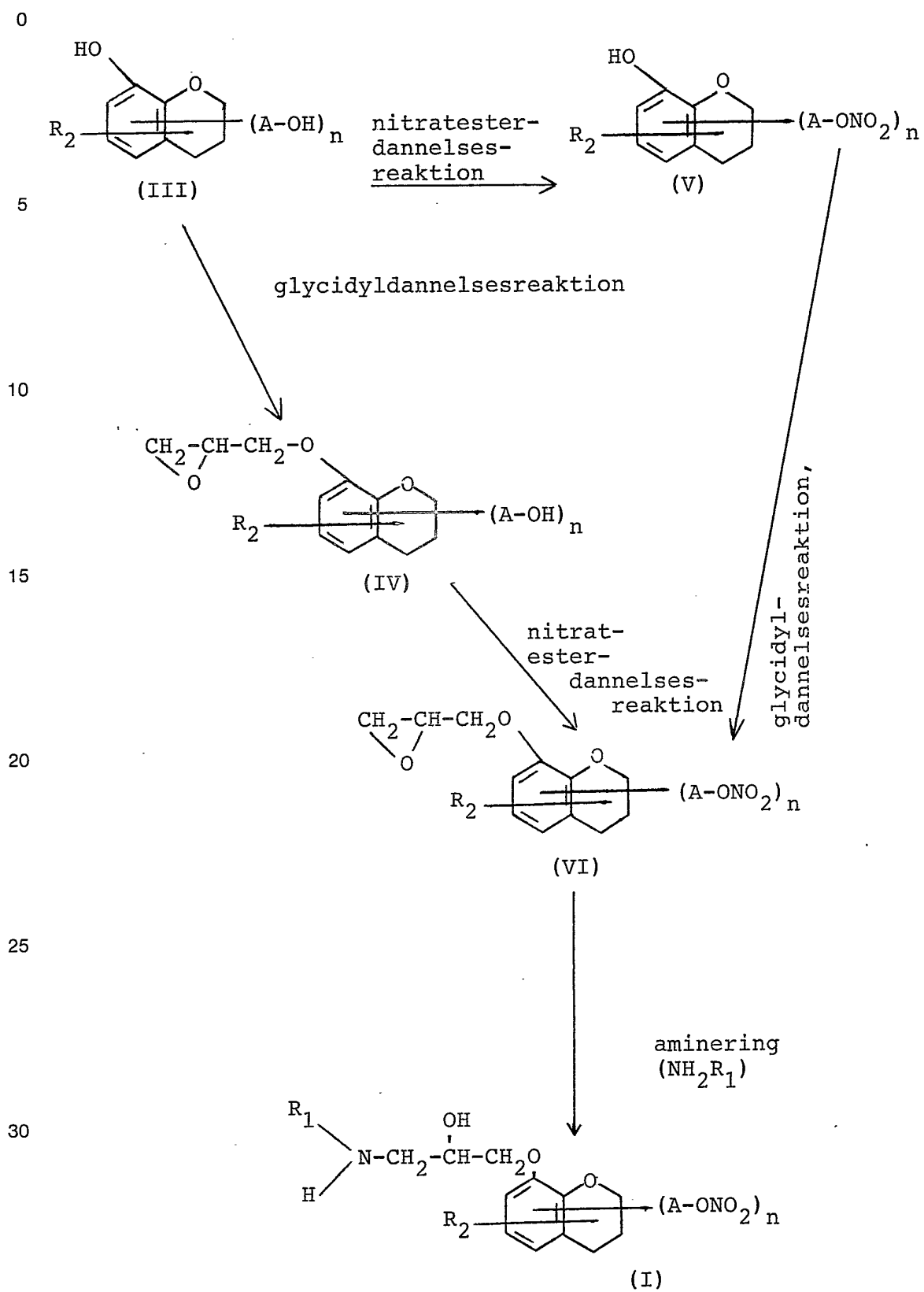
30 hvori
A, R_2 og n er som defineret ovenfor,
med en amin med den almene formel



35 hvori R_1 er som defineret ovenfor,

til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt.

Det følgende skema viser forskellige udførelsesformer
til fremstilling af den her omhandlede forbindelse (I),
herunder fremstillingen af udgangsforbindelsen (VI) udfra
5 forbindelsen (III).



Som vist skematisk ovenfor, kan forbindelsen med formelen (VI) opnås ved, at forbindelsen med formelen (IV), der er opnået ved at underkaste forbindelsen med formelen (III) en glycidyldannelsesreaktion, epoxidering eller halogenhydrindannelsesreaktion, underkastes en nitratesterdannelsesreaktion, eller ved, at forbindelsen med formelen (V), som kan opnås ved at underkaste forbindelsen med formelen (III) en nitratesterdannelsesreaktion, underkastes en glycidyldannelsesreaktion, epoxidering eller halogenhydrindannelsesreaktion.

Nitratesterdannelsesreaktionen ved fremstillingen af udgangsforbindelsen (VI) er specifikt illustreret nedenfor.

1. Nitratesterdannelsesreaktion

Nitratesterdannelsesreaktionen af forbindelserne med formlerne (III) eller (IV) kan udføres ved at kontakte forbindelsen med formelen (III) eller (IV) med et nitratesterdannelsesmiddel, såsom rygende salpetersyre eller en blanding deraf med eddikesyreanhydrid eller en blanding af rygende salpetersyre og svovlsyre, ved en relativ lav temperatur i nærværelse eller fraværelse af et opløsningsmiddel. Reaktionen udføres f.eks. ved en temperatur fra ca. -40°C til stuetemperatur i ca. 1 minut til ca. 1 time.

Alternativt kan denne reaktion udføres ved halogenering af hydroxylgruppen i gruppen A-OH i forbindelsen med formelen (III) eller (IV) og kontakte produktet med sølvnitrat. Reaktionen kan f.eks. udføres ved en temperatur fra stuetemperatur til ca. 90°C i ca. 1 til ca. 10 timer. Halogeneringen kan udføres ved mesylering eller tosylering af forbindelsen og derefter opvarmning af produktet med et alkalimetahalogenid i dimethylformamid.

Opløsningsmidlet, der anvendes i ovennævnte reaktion, er et indifferent, organisk opløsningsmiddel, såsom acetonitril, dioxan eller tetrahydrofuran.

Reaktanternes molforhold kan udvælges som ønsket. I førstnævnte udførelsesform anvendes reagenset i en mængde

på ca. 1 til ca. 10 mol af forbindelsen med formlen (III) eller (IV). I sidstnævnte anvendes sølvnitrat i en mængde på ca. 2 til ca. 10 mol pr. mol af det halogenerede produkt.

5 2. Epoxidering, glycidyldannelsesreaktion eller halo-
 genhydrindannelsesreaktion

Når en anden hydroxylgruppe end 8-hydroxygruppen er til stede i forbindelsen med formlen (III) eller (V), kan forbindelsen med formlen (IV) eller (VI) fremstilles ved
10 at beskytte disse hydroxylgrupper, ved hjælp af metoder, som er kendte per se, og kontakte forbindelsen med et epihalogenhydrin i nærværelse af en base. Denne reaktion kan f.eks. udføres ved en temperatur på ca. 10 til ca. 70°C i et tidsrum på ca. 0,5 timer til ca. 20 timer. Beskyttelse
15 af hydroxylgrupperne kan f.eks. ske ved at tilsætte 2,3-dihydro-4H-pyran i nærværelse af en syrekatalysator for at omdanne dem til en tetrahydropyranylether eller ved at omsætte forbindelsen med benzylchlorid eller benzylbromid for at omdanne dem til en benzylether.

20 Når forbindelsen med formlen (IV), der opnås på denne måde, skal omdannes til forbindelsen med formlen (VI) ved en nitratesterdannelsesreaktion, kan beskyttelsesgruppen fraspaltes ved f.eks. syrehydrolyse for at anvende den som forbindelsen med formlen (IV).

25 I disse udførelsesformer er et opløsningsmiddel ikke essentielt. Men det kan om ønsket anvendes. Eksempler er indifferente, organiske opløsningsmidler, såsom methanol, ethanol, dioxan og tetrahydrofuran. Eksempler på den base, der anvendes, omfatter uorganiske eller organiske baser,
30 såsom natriumhydroxid, calciumhydroxid og triethylamin.

Reaktanternes molforhold kan udvælges som ønsket. Der kan anvendes ca. 1 til ca. 10 mol epihalogenhydrin pr. mol af forbindelsen med formlen (III) eller (V). Mængden af den base, der anvendes i førstnævnte udførelsesform, er fra.
35 ca. 1 til ca. 10 mol.

3. Amineringsreaktion

Amineringen til omdannelse af forbindelsen med formlen (VI) til forbindelsen med formlen (I) kan f.eks. udføres ved omsætning af forbindelsen med formlen (VI) med en amin
5 med formlen NH_2R_1 (hvor R_1 er som defineret ovenfor) i nærværelse af et opløsningsmiddel. Reaktionen kan f.eks. udføres ved en temperatur på fra stuetemperatur til ca. 90°C i et tidsrum på ca. 1 minut til ca. 1 time.

I ovennævnte udførelsesform kan et indifferent opløsningsmiddel, såsom vand, methanol, ethanol eller benzen
10 anvendes som opløsningsmidlet.

Reaktanternes molforhold kan udvælges som ønsket. F.eks. kan anvendes ca. 2 til ca. 100 mol amin pr. mol af forbindelsen med formlen (VI).

15 De fremstillede forbindelser med formel (I) har forskellige farmakologiske aktiviteter, herunder vaskulær glat-muskel-afslappende virkning, adrenergisk α - og β -blokerende virkning, der resulterer i en sænkning af hjerteslagshastigheden, myocardial oxygenforbrugsnedsættende virkning,
20 blodgennemstrømningsforøgende virkning og blodtrykssænkende virkning. På grund af disse farmakologiske aktiviteter er disse forbindelser værdifulde som medicin til behandling af cardiovaskulære sygdomme, hvilke medikamenter kan være anti-anginalmedikamenter, hypertensive midler, forbedringsmidler
25 til det cardiovaskulære system og antiarrhythmiske medikamenter.

I ovennævnte formel kan alkylgruppen være en lineær eller forgrenet alkylgruppe. Også alkoxygrupperne kan være lineære eller forgrenede. Eksempler på foretrukne halogener
30 er Cl og Br.

De enestående farmakologiske aktiviteter hos forbindelser med formlen (I) er langvarige, og absorptionen af disse forbindelser in vivo ved oral indgivelse er fremragende. Endvidere har disse forbindelser lav toksicitet. De
35 er følgelig værdifulde til forebyggelse og behandling af sygdomme i det cardiovaskulære system.

Forbindelserne kan foreligge i form af deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte. Syreadditionssaltet kan let opnås ved at kontakte forbindelsen med formelen (I) med en egnet uorganisk eller organisk syre. Eksempler på
5 syreadditionssaltene er hydrochlorider, nitrater, sulfater, phosphater, oxalater, maleater, methansulfonater, ethansulfonater, p-toluensulfonater, fumarater, lactater, malonater og acetater.

Flydende eller faste bærestoffer eller fortyndingsmidler kan anvendes til dannelselse af farmaceutiske præparater indeholdende forbindelser med formel (I). Sådanne hjælpestoffer kan omfatte f.eks. excipienter, bindemidler, smøremidler og emulgeringsmidler, som det er kendt i den farmaceutiske produktion. Eksempler på disse bærestoffer eller
15 fortyndingsmidler omfatter stivelsetyper, såsom kartoffelstivelse, hvedestivelse, majsstivelse og risstivelse; sukkerarter, såsom lactose, saccharose, glucose, mannitol og sorbitol; celluloser, såsom krystallinsk cellulose, calciumcarboxymethylcellulose og hydroxypropylcellulose med en lav
20 grad af substitution; uorganiske stoffer, såsom kaliumphosphat, calciumsulfat, calciumcarbonat og talkum; bindemiddelforbindelser, såsom gelatine, gummi arabicum, methylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidon og hydroxypropylcellulose; ikke-ioniske overfladeaktive
25 midler af (polyvalent alkohol)-estertypen, såsom fedtsyremonoglycerider, sorbitanfedtsyreestere, saccharose- og polyglycolfedtsyreestere; og ikke-ioniske overfladeaktive midler af polyoxyethylentypen.

De farmaceutiske præparater kan foreligge i enhver doseringsform, som er kendt i teknikken til formulering af
30 farmaceutiske præparater, f.eks. suppositorier, pulvere, granuler, tabletter, sublinguale tabletter, flydende præparater, injicerbare præparater og suspensioner.

Sådanne farmaceutiske præparater kan indgives ad
35 enhver peroral eller parenteral vej, f.eks. ved intravenøs, sublingual eller intrarectal indgivelse. Til langvarig ind-

givelse foretrækkes den orale måde.

Dosen kan ændres som ønsket. Forbindelsen med formlen (I) kan f.eks. indgives i en dosis på ca. 1 til ca. 100 mg/legeme/dag, fortrinsvis ca. 5 til ca. 50 mg/legeme/dag.

- 5 De her omhandlede forbindelser har ekstremt lav toksicitet som vist ved deres akutte toksicitet (LD₅₀) på 500 til 1000 mg/kg (mus, oralt) og 65 til 100 mg/kg (mus, intravenøst).

Nedenfor gives eksempler på afprøvning af den farmakologiske virkning af de her omhandlede forbindelser.

- 10 De følgende forsøgseksempler viser aktiviteten af forbindelser med formlen (I) på blodtryk og hjertehastigheden. De forsøgsmedikamenter, der anvendes, er følgende:

Forbindelse Ia: 3,4-dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-3-nitrato-2H-benzopyran.

- 15 Forbindelse Ib: 3,4-dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-3-nitratomethyl-2H-benzopyran.

Sammenligningsmedikament I: propanololhydrochlorid

Sammenligningsmedikament II: trichlormethiazid

20 Forsøgseksempel 1

- 1) Indvirkningen af forsøgsforbindelserne på blodtryk og hjertehastighed undersøges under anvendelse af spontant hypertensive rotter (SHR), nyrehypertensive rotter og DOCA-hypertensive rotter. Det arteriske blodtryk måles med en måletransducer i den femorale arterie. Hjertehastigheden måles med en tachometerskriver ved pulstrykket. Enhver af forsøgsforbindelserne suspenderes i en 0,5%'s carboxymethyl-celluloseopløsning og indgives oralt. Resultaterne er vist i fig. 1 til 3, som viser virkningen af forsøgsmedikamenterne på blodtrykket og hjertehastigheden hos henholdsvis de spontant hypertensive rotter, de nyrehypertensive rotter og de DOCA-hypertensive rotter. I fig. 1 til 3 henviser kurven a til en gruppe, hvortil forbindelsen Ia indgives i en dosis på 3 mg/kg; kurven b henviser til en gruppe, hvortil forbindelsen Ia indgives i en dosis på 10 mg/kg; kurven c henviser til en gruppe, hvortil forbindelsen Ib indgives i en dosis
- 25
- 30
- 35

på 3 mg/kg; kurven d henviser til en gruppe, hvortil forbindelsen Ib indgives i en dosis på 10 mg/kg; kurven e henviser til en gruppe, hvortil sammenligningsmedikamentet I indgives i en dosis på 10 mg/kg; og kurve f henviser til en gruppe, hvortil sammenligningsmedikamentet I indgives i en dosis på 30 mg/kg.

Resultaterne viser, at forbindelser med formel (I) hurtigt udviser virkning ved oral indgivelse, og at deres aktiviteter varer lang tid. Endvidere, ulig konventionelle antihypertensive medikamenter, forårsager forbindelser med formel (I) ikke en reflektiv stigning i hjerteslagshastigheden som følge af et fald i blodtryk og er derfor yderst sikre. Endvidere afviger egenskaberne af forbindelserne med formel (I) fra konventionelle β -blokeringsmedikamenter på den måde, at forbindelserne med formel (I) formindsker både det systoliske og det diastoliske blodtryk i samme grad.

2) Forbindelsen Ia indgives oralt i en dosis på 3 eller 10 mg/kg til de spontant, oralt hypertensive rotter i 4 uger, og rotternes blodtryk og legemsvægt måles. Fig. 4 viser legemsvægt og blodtryk, som målt på indgivelsens første dag og hver uge derefter. I fig. 4 henviser kurve a til en gruppe, hvortil forbindelse Ia indgives i en dosis på 3 mg/kg, og kurve b henviser til en gruppe, hvortil forbindelse Ia indgives i en dosis på 10 mg/kg. Kurve c henviser til en kontrolgruppe.

Efter indledningen af successiv indgivelse måles rotternes blodtryk hver uge henholdsvis 3 og 8 timer efter indgivelsen af 10 mg/kg af forbindelsen Ia, og resultaterne er vist i fig. 5. I fig. 5 henviser kurve a til en gruppe, hvortil forsøgsmedikamentet indgives, og den punkterede linie b henviser til en kontrolgruppe.

Resultaterne viser, at selv om forbindelsen Ia indgives i en forlænget tidsperiode, fortsætter dens antihypertensive virkning til undertrykkelse af hypertensionsfremskriden. Dens sikkerhed ved langvarig indgivelse konstateres fra det faktum, at forbindelsen ikke påvirker forøgelsen af

legemsvægt.

Forsøgseksempel 2

Under anvendelse af rotter, 5 pr. gruppe, måles mængden af udskilt urin og mængden af udskilte elektrolyter (natrium, kalium) i 5 timer efter oral indgivelse af hvert af medikamenterne ved hjælp af en oral vandbelastningsmetode. Hver af forsøgsmedikamenterne suspenderes i en 0,5%'s carboxymethylcelluloseopløsning og indgives oralt. Resultaterne er vist i tabel I. Hver af de numeriske værdier i tabellen er en gennemsnitsværdi $\pm$ standardafvigelse.

Tabel I

Afprøvede medikamenter	dosis (ml/kg)	Urinmængde (ml/kg)	Na (mæk/kg)	K (mæk/kg)	K/Na
Kontrol	-	22,5 ± 1,4	3,08 ± 0,27	0,53 ± 0,15	0,18 ± 0,04
Sammenlig.med I	30	27,8 ± 3,7	3,42 ± 0,28	0,70 ± 0,11	0,21 ± 0,04
Forbindelse Ia	10	24,2 ± 2,2	3,25 ± 0,18	0,61 ± 0,20	0,19 ± 0,07
Forbindelse Ia	30	31,1 ± 3,2	4,18 ± 0,56	0,91 ± 0,23	0,20 ± 0,05
Kontrol	-	19,4 ± 4,0	2,76 ± 0,83	0,55 ± 0,14	0,21 ± 0,08
Sammenlig.med. II	30	34,8 ± 1,7	5,36 ± 0,42	1,12 ± 0,18	0,21 ± 0,04
Forbindelse Ib	30	32,6 ± 4,5	3,87 ± 0,64	0,83 ± 0,36	0,21 ± 0,08
Forbindelse Ia	100	34,0 ± 3,7	3,69 ± 0,33	1,14 ± 0,45	0,30 ± 0,10

Resultaterne viser, at forbindelsen med formel (I) har udtalte diuretiske og elektrolyt-udskillende aktiviteter.

Forsøgseksempel 3

5 Voksne hunde bedøves med 30 mg/kg pentobarbital, der indgives intravenøst, og får kunstigt åndedræt. Virkningen af forbindelserne Ia og Ib på hemodynamiske parametre undersøges. Medikamenter, der er opløst i 0,1 N saltsyre, anvendes og indgives i intervallet 1 til 300 µg/kg.

10 1) Middelblodtryk (MBP)

Målt fra den kanylerede femoralarterie med en tryktransducer.

2) Hjertehastighed (HR)

Målt med et cardiometer udløst med EKG.

15 3) Hjerteryddelse (CO)

Målt med en elektromagnetisk gennemstrømningsmåler-sonde anbragt på aorta ascendens.

4) Diastolisk sluttryk i ventre hjertekammer (LVEDP)

20 Målt med en mikrospidkatetertransducer indført i venstre hjertekammer.

5) Coronar blodgennemstrømning.

Målt med en elektromagnetisk gennemstrømningsmåler-sonde anbragt på venstre circumflexgren.

6) Fælles blodgennemstrømning af carotidarterien.

25 Målt med en elektromagnetisk gennemstrømningsmåler-sonde anbragt på den fælles carotidarterie.

7) Nyreblodgennemstrømning.

Målt med en elektromagnetisk gennemstrømningsmåler-sonde anbragt på venstre nyrearterie.

30 8) Femoral blodgennemstrømning.

Målt med en elektromagnetisk gennemstrømningsmåler-sonde anbragt på femoralarterien.

Resultaterne af punkt 1) til 4) er vist i fig. 6 til 9. Fig. 6 er et diagram, der viser hjerteryddelsen (CO), middelblodtrykkene (MBP), de samlede vasculære modstande (TVR = MBP/CO) og hjertehastighederne (HR) hos bedøvede hunde,

hvortil forbindelsen Ia indgives intravenøst, og fig. 7 er et diagram, der viser de samme punkter hos bedøvede hunde, hvortil forbindelsen Ib indgives intravenøst. De enkelte linier viser variationer med tiden hos de undersøgte dyr. I 5 forsøgene, der er vist i fig. 6, anvendes 3 hunde, og i forsøgene, der er vist i fig. 7, anvendes 2 hunde. Hvert forsøgsmedikament indgives i en forudbestemt mængde ca. hver 15 minut.

Fig. 8 er et diagram, der viser det diastoliske slut- 10 tryk i venstre hjertekammer (LVEDP), middelblodtrykket (MBP), den maksimale kontraktion af venstre hjertekammer (LVDP/dt) og hjertehastigheden hos bedøvede hunde, hvortil forbindelsen Ia indgives intravenøst, og fig. 9 er et diagram, der viser de samme punkter hos bedøvede hunde, hvortil forbindelsen 15 Ib indgives.

Forbindelser Ia og Ib viser en langvarig hypotensiv virkning ved lave doser (3 til 30 g/kg), og en forbigående, klar hypertensiv virkning og derefter en langvarig hypotensiv virkning ved høje doser. Ved doser på 1 til 3 $\mu\text{g/kg}$ begynder 20 forbindelserne at vise en langvarig hjertehastighedssænkende virkning. Ved lave doser viser de en hjerteydelsessænkende virkning, og ved høje doser viser de en forbigående forøgende og derefter en sænkende virkning. De viser også en kortvarigt sænkende virkning på den samlede perifere modstand ved en 25 dosis på 10 til 30 $\mu\text{g/kg}$. Ved høje doser viser de den virkning, at de sænker det diastoliske sluttryk i venstre hjertekammer, og ved lave doser udviser de sænkende virkning på den maksimale kontraktion af venstre hjertekammer.

Resultaterne af forsøgene 5) til 8) er vist i tabel 30 IIa.

Tabel IIa

Punkter, der måles	Forbindel- se Ia	Forbin- delse Ib
5) Coronar blodgennemstrømning	+ -	+ -
6) Gennemstrømning af fælles carotidarterie	++ -	++ -
7) Blodgennemstrømning i nyre	+ -	+ -
8) Femoral blodgennemstrømning*)	+ -	+ -
+: forbigående stigning med 5 til 20%		
++: forbigående stigning med 20 til 50%		
-: forsat fald med 5 til 20%		
*): en stigning på ca. 10% ved lave doser, og et fald på ca. 20% ved høje doser.		

Efter indgivelsen viser den coronare blodgennemstrømning en forbigående stigning og falder derefter kontinuerligt. Denne forbigående forøgende virkning skyldes den vasodilaterende aktivitet hos forbindelserne med formel (I), og det efterfølgende fald skyldes formentlig faldet i hjerte-
arbejde som følge af faldet i hjertehastighed. Dette er også klart ud fra det faktum, at modstanden i coronarblodkarret falder kontinuerligt. Som følge deraf har forbindelserne farmakologiske aktiviteter forskellige fra konventionelle β -blokeringsmidler, dvs. at de har en aktivitet, som sænker modstanden i coronarblodkarret.

Blodgennemstrømningen i den fælles carotidarterie, bagarterien og nyrearterien viser også de samme ændringer som den coronare blodgennemstrømning. De forbigående forøgende virkninger på dem skyldes også den vasodilaterende aktivitet. Det efterfølgende fald skyldes faldet i hjer-
teydelsen i betragtning af det faktum, at modstanden i blodkarret forbliver uændret eller falder. Det faktum, at modstanden i blodkarret forbliver uændret eller falder, afviger klart fra det faktum, at konventionelle β -blokeringsmidler

viser en tilbøjelighed til at forøge modstanden i blodkarret efter indgivelse.

Ovenstående punkter 1) og 2) er yderligere blevet målt for en række forbindelser med formel (I). Resultaterne er vist i nedenstående tabel IIb, hvor forbindelserne er karakteriseret ved nummeret på det udførelseseksempel, som belyser deres fremstilling.

Tabel IIb

Forbindelse ifølge eks. nr.	MBP		HR	
	sænkning (mm Hg)	Varighed (min.)	Ændring (slag/min.)	Varighed (min)
1	6	5	-13	>30
2	19	>30	-10	>30
3	2	5	0	-
5	2	5	-14	>30
12	6	15	0	-
23	22	5	+26	30

Forsøgseksempel 4

Aktiviteterne af forbindelserne Ia og Ib på forskellige glatte musler undersøges ved hjælp af metoden ifølge Magnus. Hvert af forsøgsmedikamenterne anvendes i en koncentration på fra 10^{-9} til 4×10^{-4} mol/1000 ml (M).

1) Isolerede prøver af atrium cordis.

Under anvendelse af atrium dextrum og atrium sinistrum fra et marsvin optegnes den kontraktile kraft og rytme, og den antagonistiske indvirkning af forsøgsmedikamenterne på isoproterenol undersøges.

2) Isoleret prøve af bronchus.

Under anvendelse af bronchi fra et marsvin undersøges den antagonistiske indvirkning af forsøgsmedikamenterne på isoproterenol.

3) Isoleret coronararterie.

Under anvendelse af den venstre circumflexgren fra en hund undersøges indvirkningen af forsøgsmedikamenterne på kaliumkontraktur.

4) Isoleret portvene.

Under anvendelse af en isoleret portvene fra en hund undersøges indvirkningen af forsøgsmedikamenterne på kaliumkontraktur.

5) Isoleret saphenusvene.

Under anvendelse af en isoleret saphenusvene fra en hund undersøges indvirkningen af forsøgsmedikamenterne på kaliumkontraktur.

6) Isoleret mesenterialarterie.

Under anvendelse af en isoleret mesenterialarterie fra en hund undersøges den antagonistiske indvirkning af (a) kaliumkontraktur, og (b) norepinephirin.

Resultaterne er vist i tabel III. Tallene, der er angivet i tabellen, er reciprokke logaritmer af molære koncentrationer. pA_2 viser den molære koncentration af et forsøgsmedikament, som er nødvendigt for at ændre dosisreaktionskurven af isoproterenol, etc. parallelt henimod den højere dosisside med en faktor på 2; og pD_2' viser den molære koncentration af et forsøgsmedikament, som er nødvendigt for at undertrykke den maksimale reaktion af kalium med 50% (se Lectures in Development of Pharmaceuticals, bind 5, Evaluation of Pharmacological Efficacy, side 1741-1773; udgivet af Chijin Shoin, Japan).

Tabel III

25	Forsøg nr.	Forbindelse Ia	Forbindelse Ib	Sammenligningsmedikament I
30	1) pA_2	9,1	7,83	8,6
	2) pA_2	9,1-9,2	8,29	8,64
	3) pD_2'	6,2-6,3	5,7	4,1
	4) pD_2'	6,3-6,4	6,2	
35	5) pD_2'	5,8-6,0	6,2	
	6) (a) pD_2'	5,2-5,3	5,6	
	(b) pA_2	7,0-7,1	6,4	

Resultaterne viser, at den her omhandlede forbindelse
Ia har stærke β - og α -blokeringsaktiviteter.

Medikamentformuleringseksempel 1

5 Tabletter:

	Forbindelse med formlen I	6 dele
	Krystallinsk cellulose	50 dele
	Lactose	34 dele
	Calciumcarboxymethylcellulose	9 dele
10	Magnesiumstearat	1 del

Ovennævnte ingredienser blandes ensartet og formes
til tabletter med den diameter på 5 mm og en vægt på 50 mg
ved hjælp af en direkte tabletdannelsesmetode. Disse tablet-
15 ter har en hårdhed på 6 kg og en sønderdelingstid på 1 minut.

Medikamentformuleringseksempel 2

Granuler:

20	Forbindelse med formlen I	1 del	} A
	Krystallinsk cellulose	25 dele	
	Lactose	40 dele	
25	Majsstivelse	32 dele	
	Hydroxypropylcellulose	2 dele	} B
30	Ethanol	25 dele	

Ingredienserrul i A blandes ensartet og æltes derefter
sammen med opløsningen B. Blandingen granuleres ved hjælp
af en ekstruderingsgranuleringsmetode, tørres derefter i
35 vakuum ved 50°C og sigtes.

Medikamentformuleringseksempel 3

Fine partikler:

	Forbindelse med formlen I	2 dele
40	Krystallinsk cellulose	20 dele
	Lactose	50 dele
	Hvid saccharose	26 dele
	Hydroxypropylcellulose	2 dele

De nævnte ingredienser blandes ensartet og æltes sammen med 25 dele ethanol. Blandingen granuleres ved hjælp af en pulveriserings-granuleringsmetode, tørres ved cirkulerende luft ved 50°C og sigtes.

5

Medikamentformuleringseksempel 4

Kapsler:

	Forbindelse med formlen I	10 dele
	Lactose	40 dele
10	Krystallinsk cellulose	30 dele
	Talkum	10 dele

Ingredienserne blandes ensartet, og 90 mg af blandingen pakkes ind i hver lukket kapsel nr. 5.

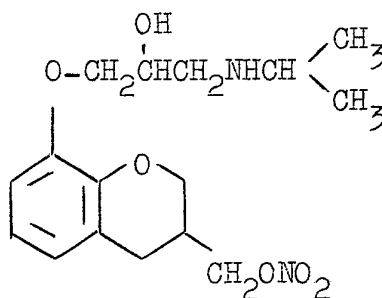
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de følgende eksempler.

15

Eksempel 1

3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-3-nitratomethyl-2H-benzopyran.

20



25

23,95 g 3,4-dihydro-8-hydroxy-3-hydroxymethyl-2H-1-benzopyran opløses i 270 ml tetrahydrofuran, og der tilsættes 14,8 g triethylamin. En opløsning af 15,9 g ethylchlorformiat i 135 ml tetrahydrofuran tilsættes dråbevist under omrøring og isafkøling i løbet af 1,5 timer. Blandingen omrøres ved 2°C i 1,5 timer. Efter reaktionen fjernes der uopløste stof ved filtrering, og moderluden destilleres ved formindsket tryk. Til remanensen sættes 500 ml ethylacetat til dannelsen af en opløsning. Opløsningen vaskes successivt med 2 N saltsyre og en mættet, vandig opløsning af natrium-

30

35

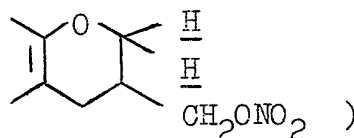
chlorid og tørres. Opløsningsmidlet afdestilleres til opnåelse af 33,6 g (udbytte 100%) 3,4-dihydro-8-ethoxycarbonyloxy-3-hydroxymethyl-2H-1-benzopyran.

5 Dette produkt opløses i 520 ml acetonitril, og under omrøring og isafkøling tilsættes en opløsning bestående af 22,47 g rygende salpetersyre, 35,76 g eddikesyreanhydrid og 75 ml acetonitril dråbevist i 3 portioner med intervaller på 10 minutter. Blandingen omrøres i yderligere 10 minutter. Efter reaktionen tilsættes en vandig opløsning af natrium-
10 bicarbonat til justering af reaktionsblandingsens pH-værdi til 7,0, og derpå ekstraheres blandingen med 50 ml ethylacetat. Ekstrakten vaskes med en mættet, vandig opløsning af natriumchlorid, og opløsningsmidlet afdestilleres til
15 opnåelse af 39,7 g (udbytte 100%) 3,4-dihydro-8-ethoxycarbonyloxy-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran.

NMR: δ (CDCl_3)

3,90-4,63 (6H, m, $\text{-CH}_2\text{ONO}_2$, $\text{-COOCH}_2\text{CH}_3$,

20



25 6,87-7,10 (3H, m, aromatisk H)

IR: væskefilm cm^{-1}

1770 (C = O)

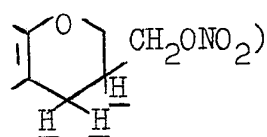
1630 (-NO_2)

30 39,7 g af det resulterende 3,4-dihydro-8-ethoxycarbonyloxy-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran opløses i 280 ml methanol, og der tilsættes 160 ml af en 1 N natriumhydroxidopløsning. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 20 minutter. Efter reaktionen tilsættes 2 N saltsyre til justering
35 af reaktionsblandingsens pH-værdi til 5,0. Opløsningsmidlet afdestilleres ved formindsket tryk. Remanensen ekstraheres med 500 ml ethylacetat. Ekstrakten vaskes med en mættet,

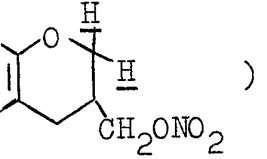
vandig opløsning af natriumchlorid og tørres og derpå afdestilleres opløsningsmidlet ved formindsket tryk til opnåelse af 27,6 g af en sort-brun, viskos olie. Olien renses ved silicagelsøjlechromatografi til opnåelse af 18,1 g (udbytte 60,3%) 3,4-dihydro-8-hydroxy-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran.

Forbindelsen opløses i 240 ml dioxan, og der tilsættes 80,15 ml af en 1 N natriumhydroxidopløsning og 32,2 ml epichlorhydrin. Blandingen omsættes ved 50°C i 2 timer. Efter reaktionen tilsættes 500 ml chloroform, og blandingen vaskes med en mættet, vandig opløsning af natriumchlorid, og tørres. Opløsningsmidlet afdestilleres ved formindsket tryk til opnåelse af 22,5 g af en brun, viskos olie. Olien renses ved hjælp af silicagelsøjlechromatografi til opnåelse af 16,35 g (udbytte 72,5%) 3,4-dihydro-8-[(2,3-epoxy)-propoxy]-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

NMR: (CDCl₃)

2,28-3,10 (5H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$, )

3,25-3,57 (1H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$, )

3,92-4,38 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$, )

4,52 (2H, d, J = 6Hz, $-\text{CH}_2-\text{ONO}_2$)

6,63-6,95 (3H, m, aromatisk H)

11,35 g af det resulterende 3,4-dihydro-8-[(2,3-epoxy)-propoxy]-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran opløses i 570 ml ethanol, og 144 ml isopropylamin tilsættes. Blandingen omsættes i 30 minutter under tilbagesvaling og omrøring. Efter reaktionen afdestilleres opløsningsmidlet ved for-

mindsket tryk til opnåelse af en bleg-brun, viskos olie.
 Olien renses ved hjælp af aluminiumoxidsøjlechromatografi
 til opnåelse af 8,55 g (62,3%) 3,4-dihydro-8-[(2-hydroxy-3-
 -isopropylamino)-propoxy]-3-nitratomethyl-2H-benzopyran som
 5 farveløse nåle med et smeltepunkt på 64-68°C.

Elementæranalyse for $C_{16}H_{24}N_2O_6$

Beregnet: C = 56,46%, H = 7,11%, N = 8,23%.

Fundet. C = 56,76%, H = 7,36% N = 8,17%.

NMR: ($CDCl_3$)

10

1,08 (6H, d, J = 6Hz, -CH $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ / \\ \text{CH} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array}$)

15

4,50 (2H, d, J = 6Hz, - $\underline{CH_2}ONO_2$)

20

6,62-6,93 (3H, m, aromatisk H)

IR: KBr cm^{-1}

1620, 1270 (NO_2)

Maleatsalt

Farveløse nåle

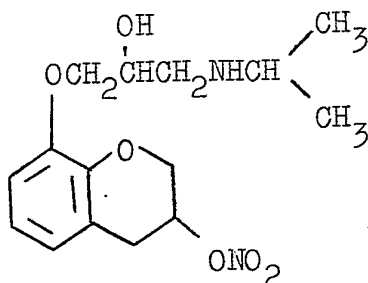
25

Smeltepunkt 114-116°C.

Eksempel 2

3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
 3-nitrato-2H-1-benzopyran

30



35

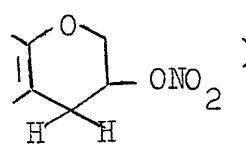
23,05 g 3,4-dihydro-3,8-dihydroxy-2H-1-benzopyran
 opløses i 320 ml tetrahydrofuran, og 16,7 g triethylamin
 tilsættes. En opløsning af 17,9 g ethylchlorformiat i 100

ml tetrahydrofuran tilsættes dråbevist under omrøring og afkøling. Blandingen oparbejdes på samme måde som beskrevet i eksempel 1 til opnåelse af 33,1 g (udbytte 100%) 3,4-dihydro-8-ethoxycarbonyloxy-3-hydroxy-2H-1-benzopyran.

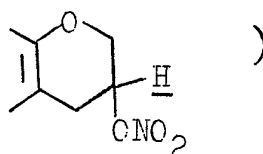
5 34,0 g af den resulterende forbindelse opløses i 600 ml acetonitril, og opløsningen afkøles. Under omrøring tilsættes en opløsning af 24,1 g rygende salpetersyre, 38,3 g eddikesyreanhydrid og 66 ml acetonitril, og samme reaktion og rensning som i eksempel 1 udføres til opnåelse af 10,95
10 g (udbytte 27,1%) 3,4-dihydro-8-ethoxycarbonyloxy-3-nitrato-2H-1-benzopyran. Denne forbindelse hydrolyseres på gængs måde til opnåelse af 7,65 g (udbytte 96,3%) 3,4-dihydro-8-hydroxy-3-nitrato-2H-1-benzopyran, som bleg-gule prismar.

7,30 g af den resulterende forbindelse opløses i
15 41,5 ml af en 1 N natriumhydroxidopløsning, og 6,72 g epichlorhydrin tilsættes. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 11 timer og oparbejdes derefter på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 4,80 g (udbytte 52,0) 3,4-dihydro-8-[(2,3-epoxy)-propoxy]-3-nitrato-2H-1-benzopyran som farveløse krystaller.

NMR: (CDCl₃)

25 2,60-3,63 (5H, m, $-\text{OCH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$, )

30 
3,97-4,27 (2H, m, $-\text{OCH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$)

35 5,27-5,63 (1H, m, )

40 6,57-7,00 (3H, m, aromatisk H).

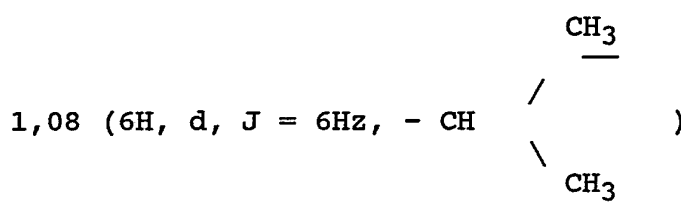
3,5 g af den resulterende epoxyforbindelse opløses i 280 ml ethanol, og 35 ml isopropylamin tilsættes. Blandingen omrøres under tilbagesvaling i 30 minutter. Efter reaktionen afdestilleres opløsningsmidlet ved formindsket tryk. Den resulterende remanens renses ved hjælp af silicagelsøjlechromatografi til opnåelse af 3,42 g (udbytte 80,0%) 3,4-dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-3-nitrato-2H-1-benzopyran som farveløse nåle med et smeltepunkt på 107 til 116°C.

10 Elementæranalyse for $C_{15}H_{22}N_2O_6$

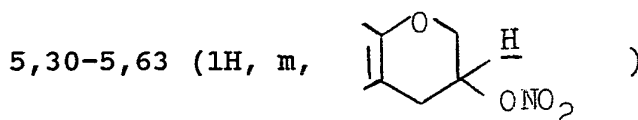
Beregnet: C = 55,21%, H = 6,79%, N = 8,58%.

Fundet: C = 55,10%, H = 6,80%, N = 8,47%.

15



20



25

6,63-7,00 (3H, m, aromatisk H)

IR: ν KBR cm^{-1}

1680, 1280 (NO_2)

30

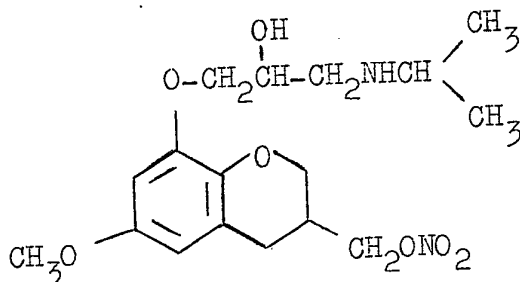
0

Eksempel 3

3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-6-methoxy-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

5

10



5,15 g mesylchlorid sættes til en opløsning af 6,30 g
3,4-dihydro-8-hydroxy-3-hydroxymethyl-6-methoxy-2H-1-benzo-
pyran i 90 ml vandfrit pyridin, og blandingen omrøres i
1,5 timer. Efter reaktionen afdestilleres opløsningsmidlet.
Remanensen opløses i 100 ml ethylacetat og vaskes med vand,
1 N saltsyre og vand i nævnte rækkefølge og tørres derpå.
Opløsningsmidlet afdestilleres, og remanensen renses ved
hjælp af silicagelsøjlechromatografi til opnåelse af 5,47 g
(udbytte 63,3%) 3,4-dihydro-8-hydroxy-3-mesyloxymethyl-6-
-methoxy-2H-1-benzopyran som en bleg-brun, viskos olie.

5,45 g af den resulterende forbindelse opløses i 60 ml
dimethylformamid, og 11,3 g natriumiodid tilsættes. Reak-
tionen udføres ved 120°C i 1 time. Der sættes 200 ml ethyl-
acetat til reaktionsblandingen, og blandingen vaskes med en
mættet, vandig opløsning af natriumchlorid og vand og tørres.
Opløsningsmidlet afdestilleres, og remanensen renses ved
hjælp af silicagelsøjlechromatografi til opnåelse af 4,05 g
(udbytte 66,9%) 3,4-dihydro-8-hydroxy-3-iodmethyl-6-methoxy-
-2H-1-benzopyran som en bleggul, viskos olie.

3,80 g af iodmethyلفorbindelsen opløses i 50 ml aceto-
nitril, og 8,09 g sølvnitrat tilsættes. Reaktionen udføres
ved 50°C i 2 timer. Det uopløselige stof fjernes ved filtre-
ring, og 200 ml chloroform sættes til moderluden. Blanding

0

vaskes med vand, en mættet, vandig opløsning af natrium-chlorid og vand i nævnte rækkefølge og tørres. Opløsningsmidlet afdestilleres, og remanensen renses ved hjælp af silicagelsøjlechromatografi til opnåelse af 1,93 g (udbytte 63,7%) 3,4-dihydro-8-hydroxy-6-methoxy-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran som bleggule prismer med et smeltepunkt på 80-82°C.

5

1,71 g af den resulterende nitratomethylforbindelse opløses i 14 ml af en 1 N natriumhydroxidopløsning, og 1,24 g epichlorhydrin tilsættes. Reaktionen udføres ved 50°C i 1 time, og reaktionsblandingen oparbejdes på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 1,59 g (udbytte 76,2%) 3,4-dihydro-8-[(2,3-epoxy)-propoxy]-6-methoxy-3-nitratomethyl-2H-1-benzoepyran som en bleggul, viskos olie.

15

1,0 g af den resulterende epoxyforbindelse opløses i 50 ml ethanol, og 20 ml isopropylamin tilsættes. Reaktionen udføres ved 70°C i 40 minutter. Efter reaktionen afdestilleres opløsningsmidlet, og remanensen renses ved hjælp af aluminiumoxidsøjlechromatografi til opnåelse af 1,1 g (udbytte 92,4%) 3,4-dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-6-methoxy-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran som en bleggul, viskos olie.

20

Elementaranalyse for $C_{17}H_{26}N_2O_7$

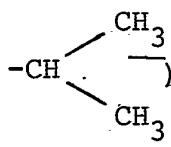
25

Beregnet: C = 55,12%, H = 7,08%, N = 7,56%.

Fundet: C = 55,16%, H = 7,02%, N = 7,55%.

NMR: δ ($CDCl_3$)

30

1,08 (6H, d, J = 6 Hz, $-CH$ )

3,73 (3H, s, $-OCH_3$)

4,48 (2H, d, J = 6 Hz, $-CH_2ONO_2$)

35

6,20 (1H, d, J = 3 Hz, aromatisk H)

6,42 (1H, d, J = 3 Hz, aromatisk H).

0

5

10



20

30

35

0

midlet afdestilleres ved formindsket tryk. Remanensen renses ved hjælp af silicagelsøjlechromatografi til opnåelse af 0,89 g (udbytte 87,8%) 8-benzyloxy-3,4-dihydro-6-(2-hydroxyethoxy)-2H-1-benzopyran som farveløse krystaller.

5

1,78 g af den resulterende forbindelse opløses i 140 ml ethanol, og 1,78 g 10%'s palladium-carbon tilsættes. Den reduceres ved at lede hydrogengas igennem på gængs måde til opnåelse af 1,08 g (udbytte 91,5%) 3,4-dihydro-8-hydroxy-6-(2-hydroxyethoxy)-2H-1-benzopyran som farveløse krystaller.

10

1,10 g af den resulterende forbindelse opløses i 20 ml vandfrit tetrahydrofuran, og 0,68 g triethylamin og derefter 0,72 g ethylchlorformiat tilsættes dråbevist under omrøring. Blandingen omrøres i 50 minutter. Efter reaktionen fjernes de uopløselige stoffer ved filtrering, og opløsningsmidlet afdestilleres. Remanensen renses ved hjælp af silicagelsøjlechromatografi til opnåelse af 1,40 g (udbytte 88,5%) 3,4-dihydro-8-ethoxycarbonyloxy-6-(2-hydroxyethoxy)-2H-1-benzopyran som en bleggul, viskos olie.

15

20

1,24 g af den resulterende forbindelse opløses i 14 ml vandfrit pyridin, og under omrøring og isafkøling tilsættes 1,00 g methansulfonylchlorid dråbevist og omsættes i 1 time. Derefter tilsættes en mættet, vandig opløsning af natriumbicarbonat, og reaktionsblandingen ekstraheres med 50 ml chloroform. Chloroformlaget vaskes successivt med 2 N saltsyre og vand og tørres. Opløsningsmidlet afdestilleres til opnåelse af 1,52 g (udbytte 94,8%) 3,4-dihydro-8-ethoxycarbonyloxy-6-(2-mesyloxyethoxy)-2H-1-benzopyran som en bleggul, viskos olie.

25

30

Den resulterende mesyloxyforbindelse opløses i 15,6 ml dimethylformamid, og 2,48 g natriumiodid tilsættes. Blandingen omsættes ved 120°C i 2 timer. Efter reaktionen ekstraheres reaktionsblandingen med 100 ml ethylacetat, vaskes og tørres. Opløsningsmidlet afdestilleres, og remanensen renses ved hjælp af silicagelsøjlechromatografi til opnåelse

35

0

af 0,56 g (udbytte 34,3%) 3,4-dihydro-8-ethoxycarbonyloxy-6-(2-iodethoxy)-2H-1-benzopyran.

1,40 g af den resulterende iodethoxyforbindelse opløses i 16 ml acetonitril, og 3,0 g sølvnitrat tilsættes. Blandingen omrøres ved 70°C i 1 time. Til reaktionsblandingen sættes 100 ml ethylacetat, og det uopløselige stof fjernes ved filtrering, efterfulgt af vaskning med vand og tørring. Opløsningsmidlet afdestilleres til opnåelse af 1,16 g (udbytte 99,3%) 3,4-dihydro-8-ethoxycarbonyloxy-6-(2-nitratoethoxy)-2H-1-benzopyran som en bleggul, viskos olie.

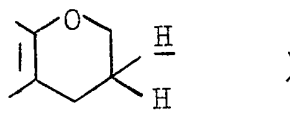
10

NMR: δ (CDCl₃)

1,40 (3H, t, J = 7 Hz, -CH₂-CH₃)

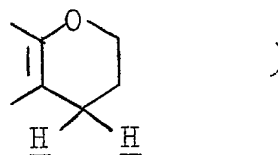
15

1,60-2,30 (2H, m



20

2,83 (2H, t, J = 7Hz,



25

4,70-5,00 (2H, m, -CH₂ONO₂)

6,50-6,80 (2H, m, aromatisk H)

IR: ν : væskefilm cm⁻¹

30

1770 ($>C=O$), 1640, 1290 (NO₂)

35

Den resulterende nitratoethoxyforbindelse opløses i 30 ml methanol, og 5,6 ml af en 1 N natriumhydroxidopløsning tilsættes til hydrolyse deraf på gængs måde. Der opnås 0,83 g (udbytte 91,8%) 3,4-dihydro-8-hydroxy-6-(2-nitratoethoxy)-2H-1-benzopyran som en farveløs, viskos olie.

0

0,81 g af den resulterende forbindelse opløses i 9,4 ml af en 1 N natriumhydroxidopløsning, og 1,47 g epichlorhydrin tilsættes. Blandingen omrøres ved 50°C i 6 timer. Efter reaktionen ekstraheres reaktionsblandingen med 50 ml chloroform, vaskes med vand og tørres. Opløsningsmidlet afdestilleres, og remanensen renses ved hjælp af silicagelsøjlechromatografi til opnåelse af 0,63 g (udbytte 63,8%) 3,4-dihydro-8-[(2,3-epoxy)-propoxy]-6-(2-nitratoethoxy)-2H-1-benzopyran som farveløse krystaller med et smeltepunkt på 70 til 73°C.

10

Den resulterende epoxyforbindelse opløses i 50 ml ethanol, og 6,3 ml isopropylamin tilsættes. Blandingen omrøres i 25 minutter under tilbagesvaling. Efter reaktionen afdestilleres opløsningsmidlet, og remanensen renses ved hjælp af aluminiumoxidsøjlechromatografi til opnåelse af 0,71 g (udbytte 94,7%) 3,4-dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-6-(2-nitratoethoxy)-2H-1-benzopyran som farveløse krystaller med et smeltepunkt på 87-91°C.

15

Elementæranalyse for $C_{17}H_{26}N_2O_7$

20

Beregnet: C = 55,12%, H = 7,08%, N = 7,56%.

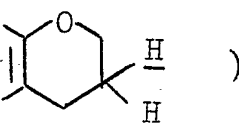
Fundet: C = 55,02%, H = 7,18%, N = 7,55%.

NMR: δ ($CDCl_3$)

25

1,06 (6H, d, J = 6 Hz, $-CH(CH_3)_2$)

30

1,80-2,33 (2H, m )

4,70-5,00 (2H, m $-CH_2ONO_2$)

35

6,26, 6,46 (1H, d, J = 3 Hz, aromatisk H)

IR: ν væskefilm cm^{-1}

1630, 1280 (NO_2)

0

Eksempel 5

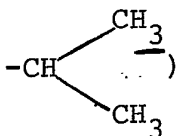
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-2-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{16}H_{24}N_2O_6$

5

Farveløse krystaller, smp.: 84-86°C.

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,06 (6H, d, $J = 7$ Hz, $-CH$ )

10

4,72 (2H, m, $-CH_2ONO_2$)

6,65-6,85 (3H, m, aromatisk H)

IR: $\sim$ KBr cm^{-1}

15

1630, 1280 (NO_2)

Eksempel 6

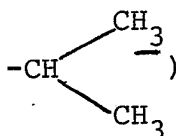
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-7-methoxy-2-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

20

Molekylformel $C_{17}H_{26}N_2O_7$

Bleggule krystaller, smp.: 70-83°C

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,03 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

25

3,86 (3H, s, $-OCH_3$)

4,75 (2H, d, $J = 5$ Hz, $-CH_2ONO_2$)

30

6,50 (1H, d, $J = 8$ Hz, aromatisk H)

6,80 (1H, d, $J = 8$ Hz, aromatisk H)

IR: $\sim$ væskefilm cm^{-1}

1639, 1280 (NO_2)

35

0

Eksempel 7

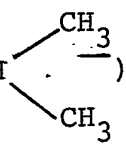
3,4-Dihydro-5-carbamoyl-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-
-propoxy]-2-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{17}H_{25}N_3O_7$

5

Farveløse krystaller,

NMR: δ (CD_3OD)

1,08 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

10

4,80 (2H, d, $J = 5$ Hz, $\underline{CH_2}ONO_2$)

6,87 (1H, d, $J = 9$ Hz, aromatisk H)

7,10 (1H, d, $J = 9$ Hz, aromatisk H)

15

IR: $\sim$ KBr cm^{-1}

1630, 1280 (NO_2)

Eksempel 8

3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-t-butylamino)-propoxy]-
-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

20

Molekylformel $C_{17}H_{26}N_2O_6$

Bleggul, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

25

1,02 (9H, s, $-C(\underline{CH_3})_3$)

4,52 (2H, d, $J = 6$ Hz, $-\underline{CH_2}ONO_2$)

6,63-6,93 (3H, m, aromatisk H)

IR: $\sim$ væskefilm cm^{-1}

30

1630, 1270 (NO_2)

35

0

Eksempel 9

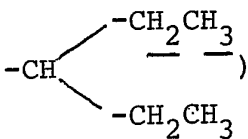
3,4-Dihydro-8-[[2-hydroxy-3-(1-ethylpropyl)-amino]-
-propoxy]-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{18}H_{28}N_2O_6$

5

Bleggul, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

0,70-1,73 (10H, m, $-CH$ )

10

4,52 (2H, d, $J = 6$ Hz, $-CH_2ONO_2$)

6,63-6,97 (3H, m, aromatisk H)

IR: $\sim$ væskefilm cm^{-1}

1630, 1270 (NO_2)

15

Eksempel 10

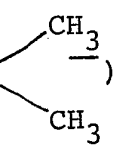
3,4-Dihydro-5-carbamoyl-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-
-propoxy]-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{17}H_{25}N_3O_7$

20

Farveløse krystaller

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,03 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

25

4,52 (2H, d, $J = 6$ Hz, $-CH_2ONO_2$)

6,77 (1H, d, $J = 8$ Hz, aromatisk H)

7,13 (1H, d, $J = 8$ Hz, aromatisk H)

IR: $\sim$ KBr cm^{-1}

1620 (NO_2)

30

35

0

Eksempel 11

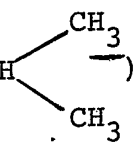
3,4-Dihydro-2,3-dinitratomethyl-8[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{17}H_{25}N_3O_9$

5

Bleggult, viskøst olieagtigt produkt

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,10 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

10

4,50-5,00 (4H, m, $(CH_2ONO_2)_2$)

6,70-7,00 (3H, m, aromatisk H)

IR: $\checkmark$ væskefilm cm^{-1}

1625, 1280 (NO_2)

15

Eksempel 12

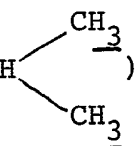
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-4-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{16}H_{24}N_2O_6$

20

Bleggul, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,10 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

25

4,50-4,95 (2H, m, $-CH_2ONO_2$)

6,88 (3H, s, aromatisk H)

IR: $\checkmark$ væskefilm cm^{-1}

1630, 1280 (NO_2)

30

35

0

Eksempel 13

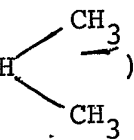
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-2-methyl-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{17}H_{26}N_2O_6$

5

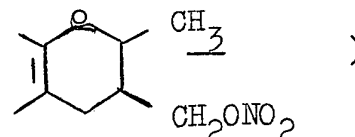
Farveløs, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

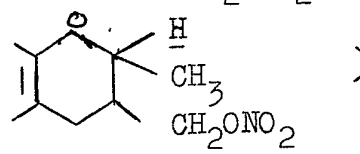
1,10 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

10

1,45, (3H, d, $J = 6$ Hz,



4,20-4,80 (3H, m,



15

6,80 (3H, s, aromatisk H)

20

IR: γ væskefilm cm^{-1}

1630, 1280 (NO_2)

Eksempel 14

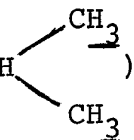
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-3-(2-nitrato)-ethyl-2H-1-benzopyran

25

Molekylformel $C_{17}H_{26}N_2O_6$

Bleggul, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,09 (6H, d, $J = 7$ Hz, $-CH$ )

30

4,62 (2H, t, $J = 6,5$ Hz, $-CH_2CH_2ONO_2$)

6,65-6,93 (3H, m, aromatisk H)

IR: γ væskefilm cm^{-1}

35

1630, 1280 (NO_2)

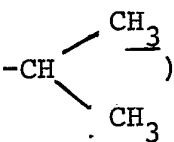
Eksempe 15

3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-4-methoxy-3-nitrato-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{18}H_{24}N_2O_7$

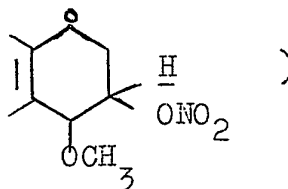
Bleggul, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,08 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

3,56 (3H, s, $-OCH_3$)

5,25-5,38 (1H, m



6,93 (3H, s, aromatisk H)

IR: $\checkmark$ væskefilm cm^{-1}

1630, 1280 (NO_2)

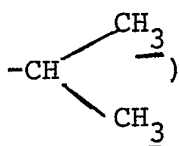
Eksempel 16

3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-4-nitrato-5- eller -7-nitro-2H-1-benzopyran

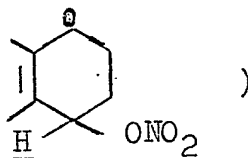
Molekylformel $C_{15}H_{21}N_3O_8$

Bleggule krystaller

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,08 (6H, d, $J = 7$ Hz, $-CH$ )

6,79 (1H, m,



6,97 (1H, d, $J = 9$ Hz, aromatisk H)

7,86 (1H, d, $J = 9$ Hz, aromatisk H)

IR: $\checkmark$ KBr cm^{-1}

1630, 1280 (NO_2)

0

Eksempel 17

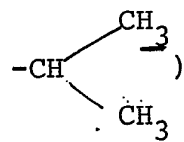
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-4-nitrato-6-nitro-2H-1-benzopyran.

Molekylformel $C_{15}H_{21}N_3O_8$

5

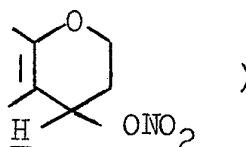
Bleggule krystaller

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,10 (6H, d, $J = 7$ Hz, )

10

6,10 (1H, m,



15

7,82 (1H, d, $J = 3$ Hz, aromatisk H)

7,99 (1H, d, $J = 3$ Hz, aromatisk H)

IR: $\checkmark$ KBr cm^{-1}

1630, 1280 (NO_2)

20

Eksempel 18

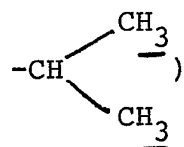
3,4-Dihydro-4-hydroxy-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-
-propoxy]-3-nitrato-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{15}H_{22}N_2O_7$

Farveløse krystaller

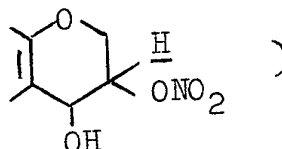
25

NMR: δ ($CDCl_3$ - CD_3OD)

1,10 (6H, d, $J = 6$ Hz, )

30

4,84-5,28 (1H, m,



6,61-7,04 (3H, m, aromatisk H)

35

IR: $\checkmark$ KBr cm^{-1}

1630, 1280 (NO_2)

0

Eksempel 19

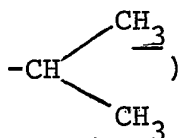
2,3-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-3-nitratoheptyl-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{22}H_{36}N_2O_6$

5

Farveløs, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,07 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

10

4,41 (2H, t, $J = 6$ Hz, $-CH_2ONO_2$)

6,70 (3H, br, s, aromatisk H)

IR: $\checkmark$ væskefilm cm^{-1}

1630, 1280 (NO_2)

15

Eksempel 20

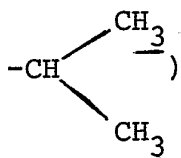
2,3-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-3-nitratoethoxy-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{17}H_{26}N_2O_7$

20

Farveløs, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,08 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

25

4,50-4,70 (2H, m, $-CH_2ONO_2$)

6,75 (3H, br, s, aromatisk H)

IR: $\checkmark$ væskefilm cm^{-1}

1630, 1280 (NO_2)

30

Eksempel 21

6-Acetyl-3,4-dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-
-propoxy]-3-nitratomethyl-2H-1-benzopyran

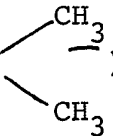
Molekylformel $C_{18}H_{26}N_2O_7$

35

Farveløse nåle, smp.: 94-106°C

0

NMR: δ (CDCl₃)

1,08 (6H, d, J = 6 Hz, -CH )

5

2,50 (3H, s, -CO-CH₃)4,50 (2H, d, J = 6 Hz, -CH₂ONO₂)

7,35 (2H, s, aromatisk H)

IR: ν væskefilm cm⁻¹

10

1670 (COCH₃), 1625, 1280 (NO₂)Eksempel 22

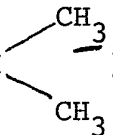
15

6-Acetyl-3,4-dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-
-propoxy]-3-nitrato-2H-1-benzopyranMolekylformel C₁₇H₂₄N₂O₇

Bleggule nåle, smp.: 109-124°C

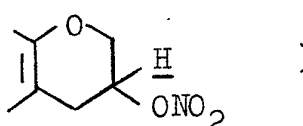
NMR: δ (CDCl₃)

20

1,08 (6H, d, J = 6 Hz, -CH )

2,52 (3H, s, -COCH₃)

25

5,52 (1H, m, )

30

7,27-7,50 (2H, m, aromatisk H)

IR: ν KBr cm⁻¹1670 (COCH₃), 1620, 1280 (NO₂)

35

0

Eksempel 23

6-Acetyl-3,4-dihydro-8-[(2-hydroxy-3-t-butylamino)-
-propoxy]-3-nitrato-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{18}H_{26}N_2O_7$

5

Bleggule nåle, smp.: 94-99°C

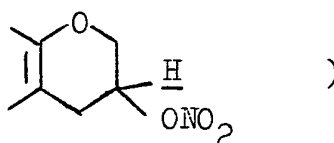
NMR: δ ($CDCl_3$)

1,12 (9H, s, $-C(\underline{CH_3})_3$)

2,50 (3H, s, $-CO\underline{CH_3}$)

10

5,48 (1H, m,



15

7,20-7,40 (2H, m, aromatisk H)

IR: γ KBr cm^{-1}

1630, 1270 (NO_2)

20

Eksempel 24

3,4-Dihydro-3-hydroxy-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-
-propoxy]-6-(2-nitrato)-ethoxy-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{17}H_{26}N_2O_8$

25

Bleggul,, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,10 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$)

30

4,80-5,05 (2H, m, $-CH_2\underline{ONO_2}$)

6,33 (1H, d, $J = 2$ Hz, aromatisk H)

6,53 (1H, d, $J = 2$ Hz, aromatisk H)

IR: γ væskefilm cm^{-1}

1620, 1280 (NO_2)

35

0

Eksempel 25

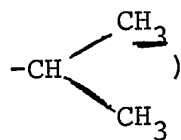
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-2-[N-(2-nitratoethyl)-carbamoyl]-2H-1-benzopyran

5

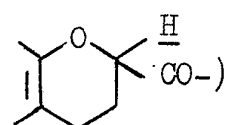
Molekylformel $C_{18}H_{27}N_3O_7$

Farveløse krystaller, smp.: 121-123°C

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,08 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

10

4,40-4,75 (3H, m, $-CH_2ONO_2$, )

15

6,83 (3H, s, aromatisk H)

IR: ν KBr cm^{-1}

1650 (CONH), 1620, 1270 (NO_2)

20

Eksempel 26

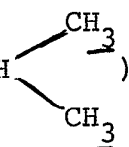
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-7-methoxy-2-[N-(2-nitratoethyl)-carbamoyl]-2H-1-benzopyran

25

Molekylformel $C_{19}H_{29}N_3O_8$

Farveløse krystaller, smp.: 85-91°C

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,06 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

30

3,83 (3H, s, $-OCH_3$)

4,56 (2H, t, $J = 5$ Hz, $-CH_2ONO_2$)

6,46 (1H, d, $J = 8$ Hz, aromatisk H)

6,76 (1H, d, $J = 8$ Hz, aromatisk H)

35

IR: ν væskefilm cm^{-1}

1660 (CONH), 1630, 1280 (NO_2)

0

Eksempel 27

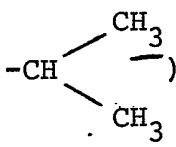
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-5-methoxy-2-[N-(2-nitratoethyl)-carbamoyl]-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{19}H_{29}N_3O_8$

5

Bleggul, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$ - CD_3OD)

1,11 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

10

3,82 (3H, s, $-OCH_3$)

4,65 (2H, t, $J = 6$ Hz, $-CH_2ONO_2$)

6,42 (1H, d, $J = 8$ Hz, aromatisk H)

6,89 (1H, d, $J = 8$ Hz, aromatisk H)

15

IR: $\checkmark$ væskefilm cm^{-1}

1650 (CONH), 1620, 1270 (NO_2)

Eksempel 28

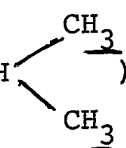
20

3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-2-[N-(3-nitratopropyl)-carbamoyl]-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{19}H_{29}N_3O_7$

Farveløse nåle, smp.: 118-125°C

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,08 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

25

4,47 (2H, t, $J = 6$ Hz, $-CH_2ONO_2$)

6,83 (3H, br, s, aromatisk H)

IR: $\checkmark$ KBr cm^{-1}

30

1650 (-CONH), 1620, 1280 (NO_2)

35

0

Eksempel 29

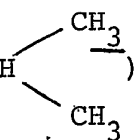
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-6-methoxy-2-[N-(2-nitratoethyl)-carbamoyl]-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{19}H_{29}N_3O_8$

5

Farveløse prismer, smp.: 117-120°C

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,11 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

10

4,57 (2H, t, $J = 6$ Hz, $-CH_2ONO_2$)

6,45 (1H, d, $J = 3$ Hz, aromatisk H)

6,28 (1H, d, $J = 3$ Hz, aromatisk H)

IR: ν KBr cm^{-1}

1620, 1280 (NO_2)

15

Eksempel 30

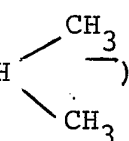
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-3-[N-(2-nitratoethyl)-carbamoyl]-2H-1-benzopyran

Molekylformel $C_{18}H_{27}N_3O_7$

Bleggul, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

25

1,13 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

6,60-6,90 (3H, m, aromatisk H)

IR: ν væskefilm cm^{-1}

1620, 1270 (NO_2)

30

35

0

Eksempel 31

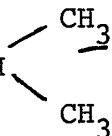
3,4-Dihydro-8-[(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy]-
-4-[N-(2-nitratoethyl)-carbamoyl]-2H-1-benzopyran

5

Molekylformel $C_{18}H_{27}N_3O_7$

Farveløse krystaller, smp.: 79-82°C

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,10 (6H, d, $J = 6$ Hz, $-CH$ )

10

4,55 (2H, t, $J = 5$ Hz, $-CH_2ONO_2$)

6,10-6,40 (1H, m, $-CONH-$)

6,60-7,00 (3H, m, aromatisk H)

IR: $\checkmark$ KBr cm^{-1}

15

1640 (CONH), 1630, 1280 (NO_2)

Eksempel 32

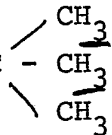
3,4-Dihydro-8-[(3-t-butylamino-2-hydroxy)-propoxy]-
-3-nitrato-2H-1-benzopyran

20

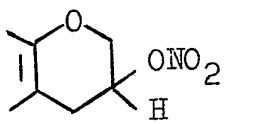
Molekylformel $C_{16}H_{24}N_2O_6$

Bleggul, viskos olie

NMR: δ ($CDCl_3$)

1,10 (9H, d, $-C$ )

25

5,41 (1H, m, )

30

6,50-6,90 (3H, m, aromatisk H)

IR: $\checkmark$ væskefilm cm^{-1}

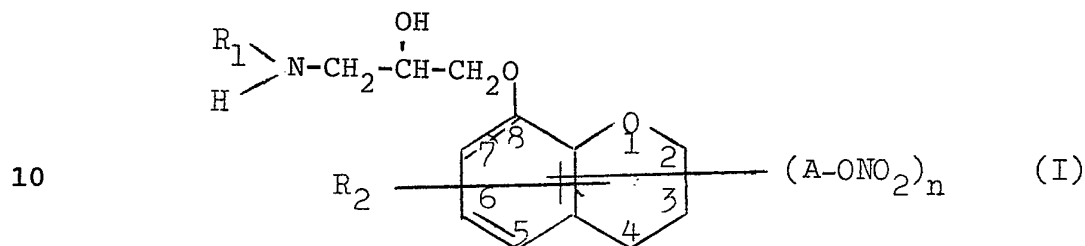
1630, 1280 (NO_2)

35

P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,4-dihydro-
-8-[(2-hydroxy-3-alkylamino)-propoxy]-2H-1-benzopyranderi-
vater med den almene formel (I)

5



15 hvori

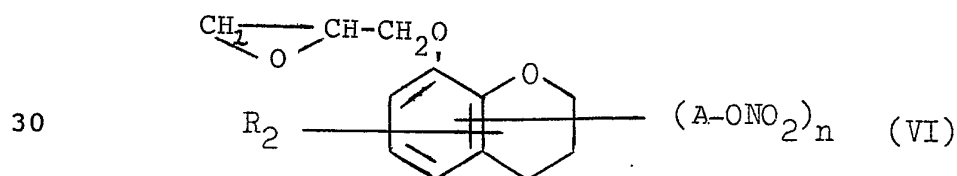
R_1 betyder en C_3 - C_5 -alkylgruppe,

R_2 betyder hydrogen, halogen, OH, NO_2 , en carbamoylgruppe,
en C_1 - C_4 -alkylgruppe, en C_1 - C_5 -alkoxygruppe, en C_1 - C_4 -alkenyl-
oxygruppe eller en acetylgruppe,

20 A betyder en direkte binding, en C_1 - C_7 -alkylengruppe, en -O-
- C_1 - C_4 -alkylengruppe eller en -CONH- C_1 - C_4 -alkylengruppe, og
n står for 1 eller 2,

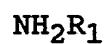
eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf,
k e n d e t e g n e t ved, at man

25 omsætter en forbindelse med den almene formel (VI)



hvari

35 A, R_2 og n er som defineret ovenfor, med en amin med den
almene formel



hvor

- 5 R_1 er som defineret ovenfor,
hvorefter om ønsket den fremstillede forbindelse omdannes
til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt.

FIG. 1

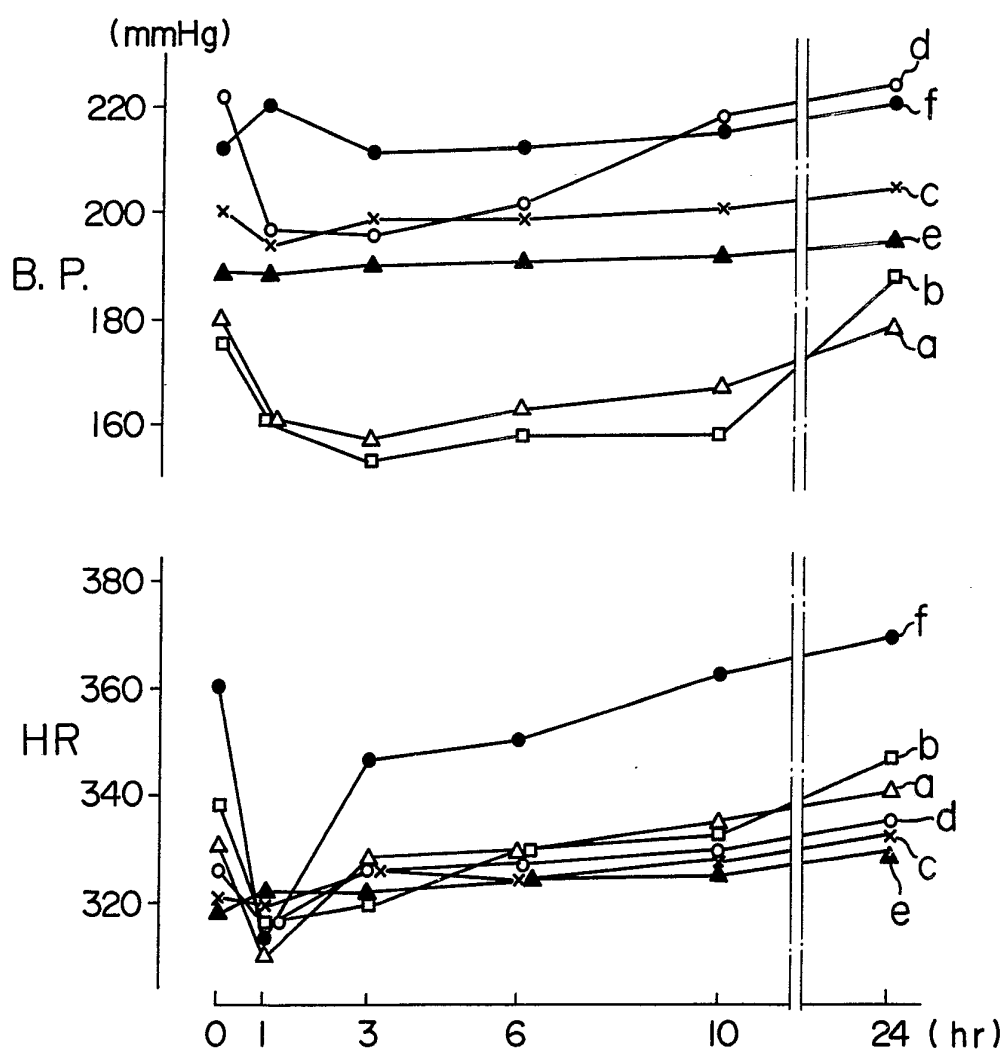


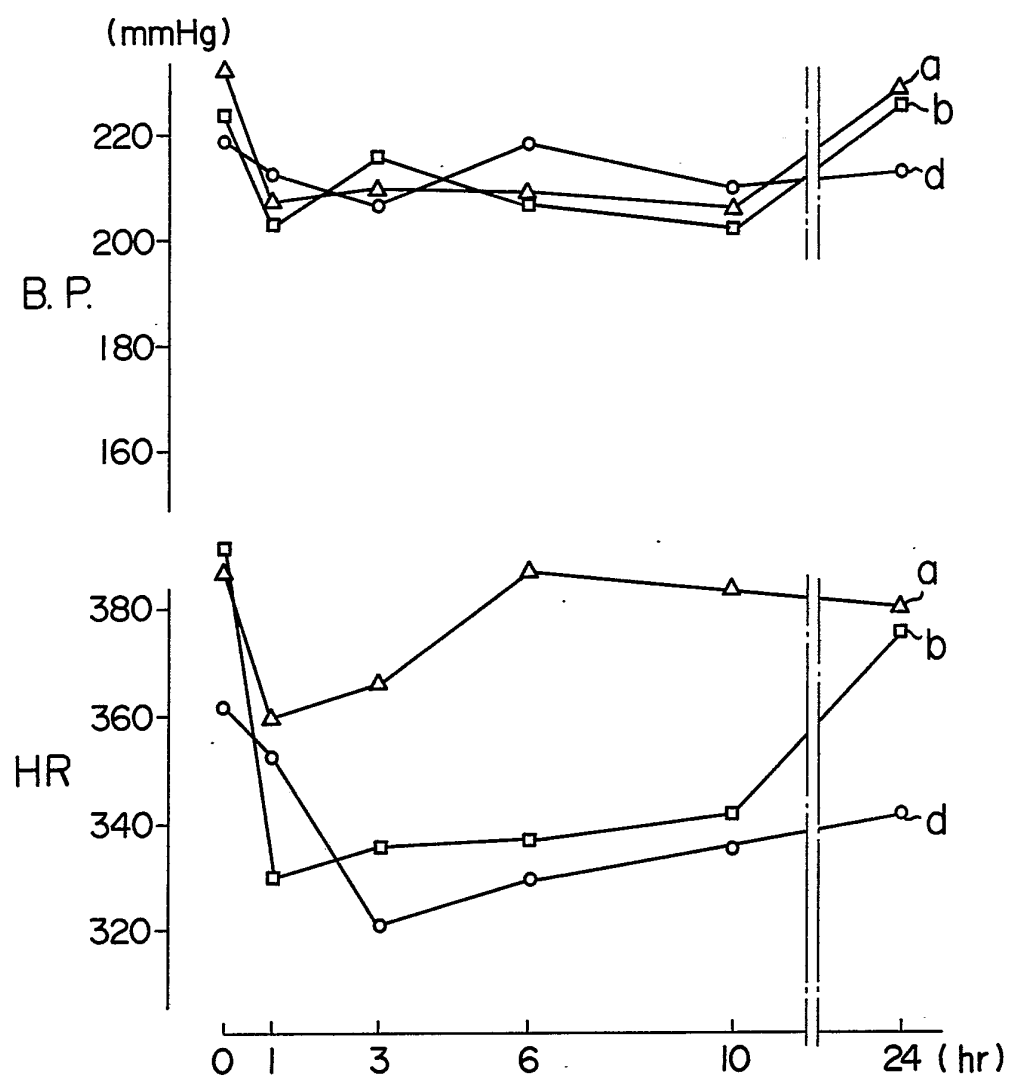
FIG. 2

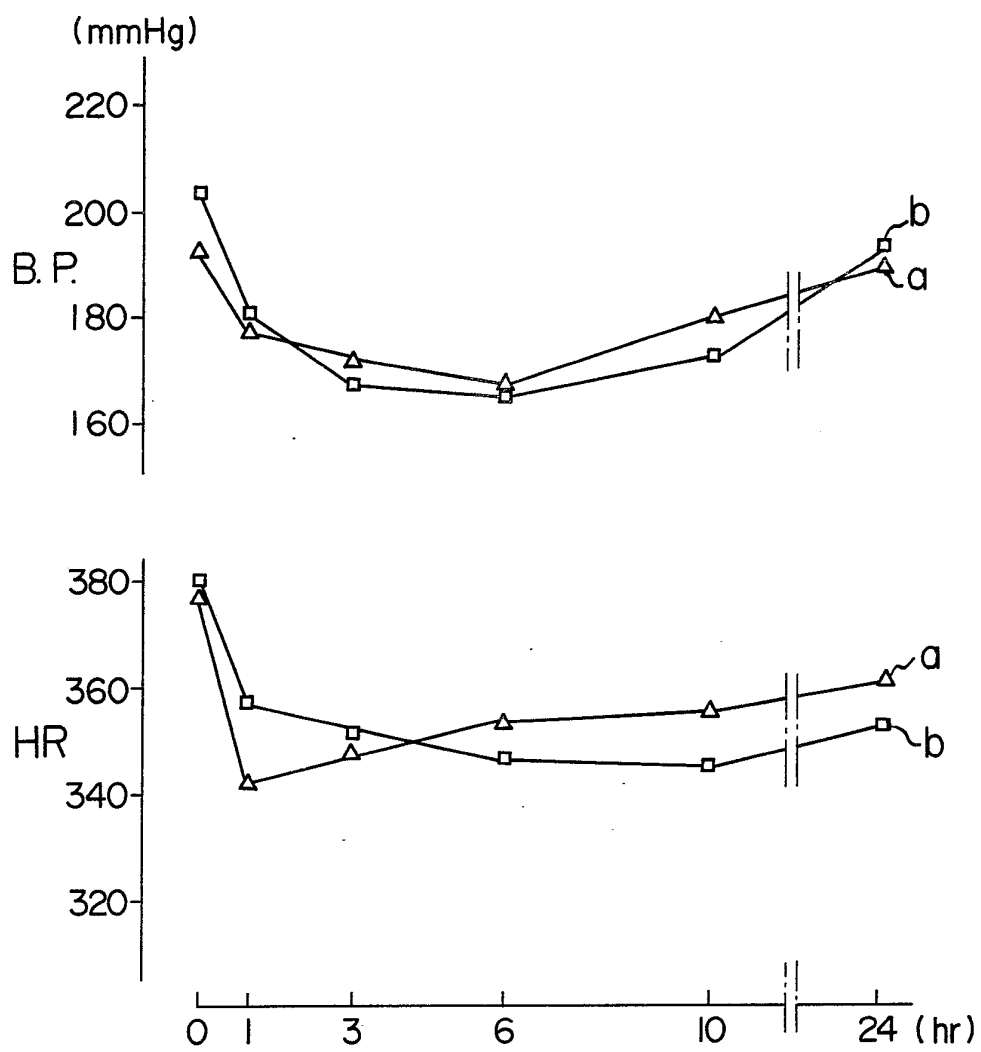
FIG. 3

FIG. 4

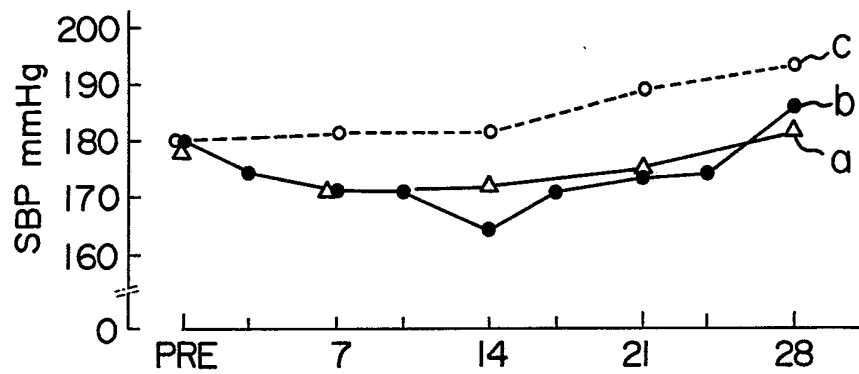
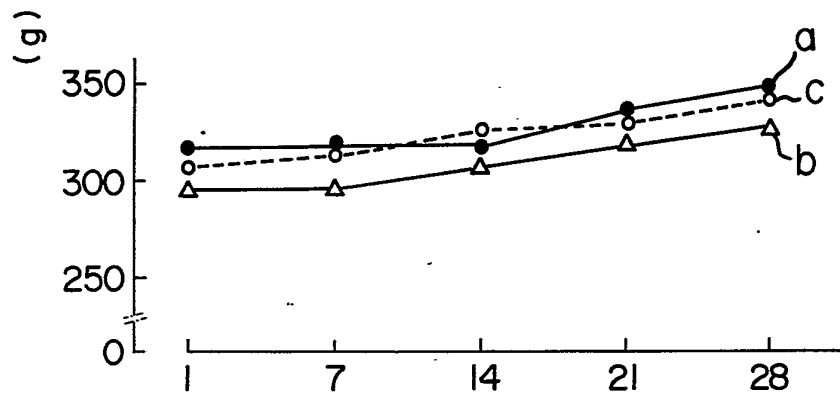


FIG. 5

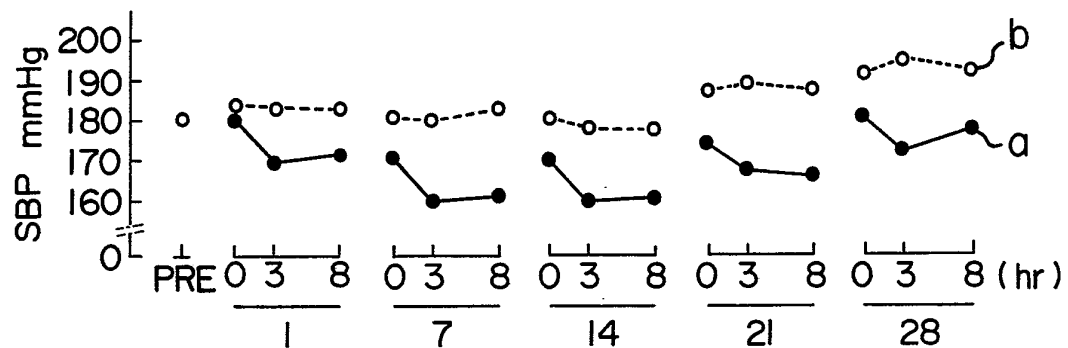
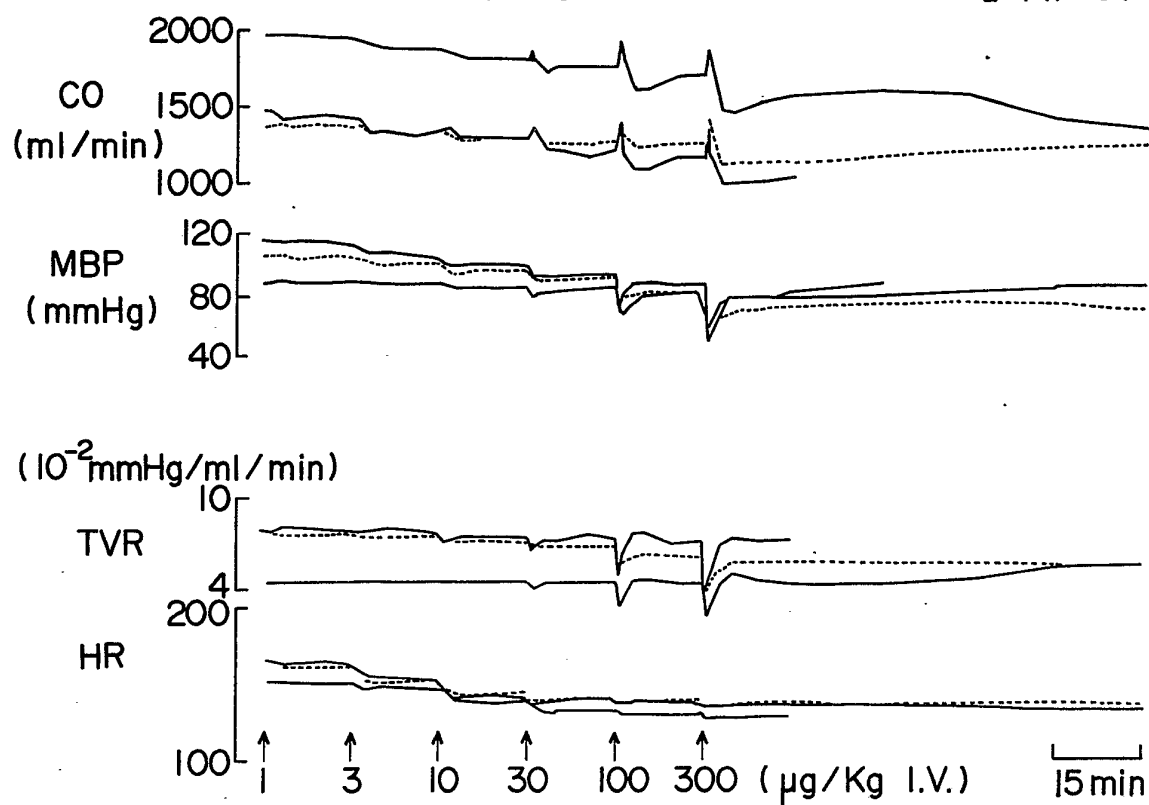


FIG. 6

I (n=3)

**FIG. 7**

II

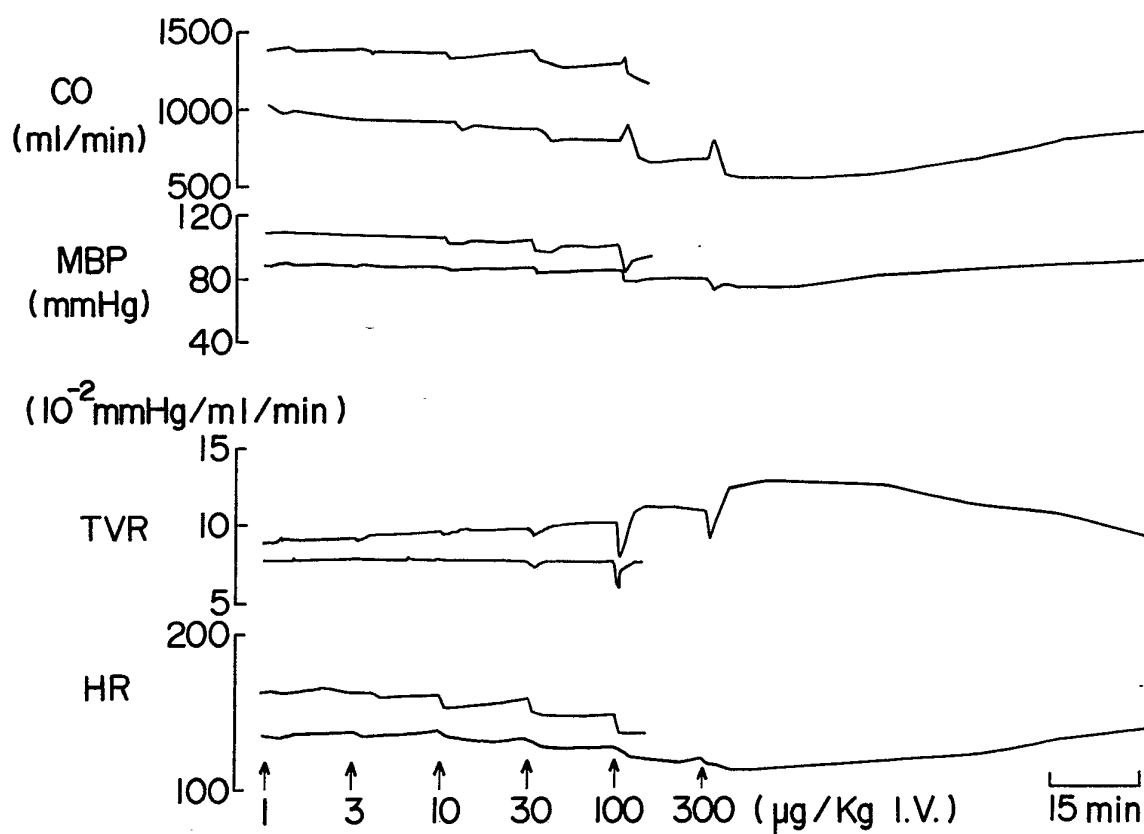
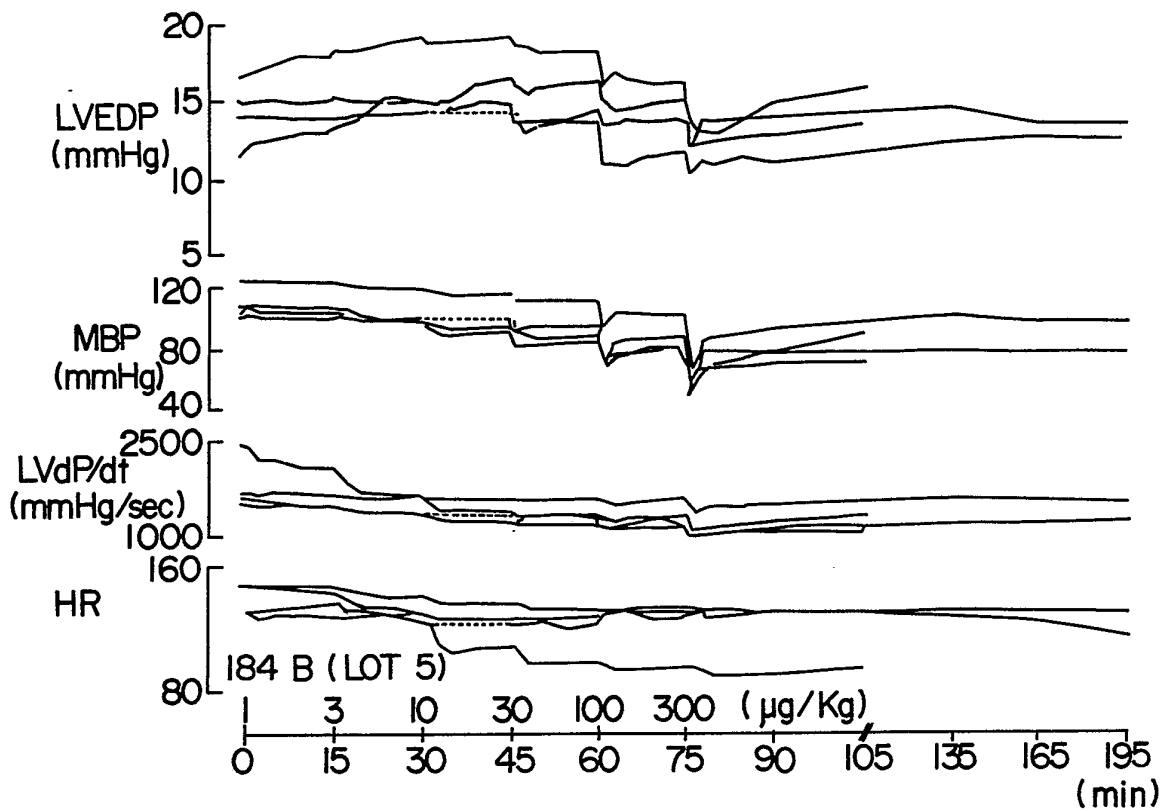


FIG. 8

I (n=4)

**FIG. 9**

II (n=2)

