UMTRYK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 165112 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5770/84

(22) Indleveringsdag: 04 dec 1984

(41) Alm. tilgængelig: 06 jun 1985

(44) Fremlagt: 12 okt 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 dec 1983 US 558081

(51) Int.Cl.5 C 07 D 311/58
C 07 D 307/79
C 07 D 311/92

(71) Ansøger: *JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Turnhoutseweg 30; B-2340 Beerse, BE

(72) Opfinder: Guy Rasalie Eugene Van *Lommen; BE, Marcel Frans Leopold De *Bruyn; BE, Marc Francis Josephine *Schroven; BE

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) 2,2'-Iminobisethanolderivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutisk præparat indeholdende disse

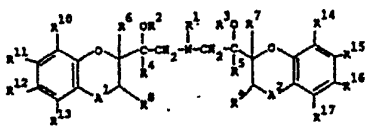
(56) Fremdragne publikationer

DK pat. nr. 123769
GB pat. nr. 1054655
US pat. nr. 4380653

(57) Sammendrag:

5770-84

2,2'-iminobisethanolderivater med formlen



(I),

hvori R^1 er hydrogen, C_{1-6}alkyl, aryl, aryl-C_{1-6}alkyl, C_{1-12}alkylcarbonyl eller arylcarbonyl,

R^2 og R^3 uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-12}alkylcarbonyl eller arylcarbonyl,

R^4, R^5, R^6 og R^7 uafhængigt af hinanden er hydrogen eller C_{1-6}alkyl,

A^1 og A^2 uafhængigt af hinanden er en direkte binding, $-CH_2->C=O$ eller et funktionelt derivat deraf, >C=S, >CH-OH eller $>CH-O-CO(C_{1-12}$alkyl),

R^8 og R^9 er hydrogen, eller gruppen $-A^1-CHR^8-$ og/eller gruppen $-A^2-CHR^9-$ hver for sig kan betegne en 1,2-ethendiylgruppe,

og

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkyloxy, C_{2-6}alkenylmethoxy, C_{1-6}alkylthio, trifluormethyl, hydroxy, amino, mono- eller di(C_{1-6}alkyl)amino, arylamino, (aryl-C_{1-6}alkyl)amino, cyano, nitro, aryl, aryloxy, arylC_{1-6}alkyloxy, C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl eller en gruppe med formlen

$$-C_sH_{2s}-(NH)_p-X-(Y)_q-L \qquad (a)$$

hvori s er 0 eller et heltal fra 1 til 6,

p og q uafhængigt af hinanden er 0 eller heltallet 1,

X er >C=O, >C=S eller $-S(=O)_2-$,

Y er NH eller O, og

L er hydrogen, C_{1-6}alkyl, aryl eller aryl-C_{1-6}alkyl, eller to vicinale grupper blandt R^{10}, R^{11}, R^{12} og R^{13} og blandt R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} kan tilsammen danne en aromatisk-, alicyklisk-, dioxanyl- eller dioxolanyl-ring,

under forudsætning af, at ikke mere end to grupper blandt R^{10}, R^{11}, R^{12} og R^{13} eller blandt R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} er amino, mono- eller di(C_{1-6}alkyl)amino, arylamino, (aryl-C_{1-6}alkyl)amino, nitro, aryl, aryloxy eller en gruppe med formel (a),

hvor aryl som anvendt i de ovennævnte definitioner er phenyl, som eventuelt er substitueret med op til tre substituenter, der uafhængigt af hinanden er udvalgt fra gruppen bestående af halogen, lavere alkyl, lavere alkyloxy, lavere alkylthio, trifluormethyl, nitro og amino, og

hvori de funktionelle derivater af >C=O er oximer, hydrazoner, di(lavere alkyl)ketaler, en dioxolan- eller dioxanring og de tilsvarende dithioketaler, samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf,

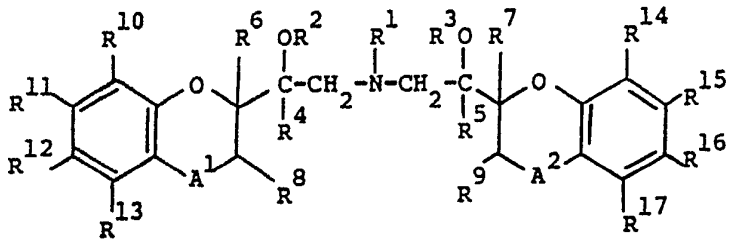
besidder nyttige egenskaber til behandling og/eller forebyggelse af forstyrrelser i det koronare, vaskuløse system.

DK 165112 B

1,5-bis-(1,4-benzodioxin-2-yl)-3-azapentan-1,5-dioler med β-adrenerg blokerende virkning er blevet beskrevet i J. Med. Chem. 13, (2), 169-176 (1970) og specifikke stereokemiske isomere former af de nævnte 1,5-dioler er blevet beskrevet i US-patentskrifterne nr. 4.380.653 og 4.313.955.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse afviger fra forbindelserne ifølge den kendte teknik ved erstatningen af et oxygenatom i benzodioxanringen med en direkte binding eller en eventuelt substitueret methylendel og ved deres forøgede β-adrenerge blokerende aktivitet.

Den foreliggende opfindelse angår 2,2'-iminobisethanolderivater med formlen



(I),

hvori R^1 er hydrogen, C_{1-6}alkyl, aryl-C_{1-6}alkyl eller C_{1-6}alkylcarbonyl,

R^2 og R^3 uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-12}alkylcarbonyl eller arylcarbonyl,

R^4, R^5, R^6 og R^7 uafhængigt af hinanden er hydrogen eller C_{1-6}alkyl,

A^1 og A^2 uafhængigt af hinanden er en direkte binding eller $-CH_2-$,

R^8 og R^9 er hydrogen,

og

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkyloxy, C_{2-6}alkenylmethoxy, C_{1-6}alkylthio, trifluormethyl, hydroxy, cyano, arylC_{1-6}alkyloxy, C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl eller en gruppe med formlen

$$-C_sH_{2s}-(NH)_p-X-(Y)_q-L \qquad (a)$$

hvori s er 0 eller et heltal fra 1 til 6,

p og q uafhængigt af hinanden er 0 eller heltallet 1,

X er >C=O, >C=S eller $-S(=O)_2-$,

Y er NH eller O, og

L er C_{1-6}alkyl eller to vicinale grupper blandt R^{10}, R^{11}, R^{12} og R^{13} og/eller blandt R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} kan fuldende en aromatisk eller alicyklisk ring,

under forudsætning af, at ikke mere end to grupper blandt R^{10}, R^{11}, R^{12} og R^{13} og/eller blandt R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} er en gruppe med formel (a),

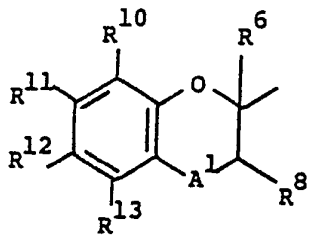
og hvor aryl som anvendt i de ovennævnte definitioner er phenyl, som eventuelt er substitueret med op til tre substituenter, der uafhængigt af hinanden er udvalgt fra gruppen bestående af halogen, lavere alkyl, lavere alkyloxy, lavere alkylthio, trifluormethyl, nitro og amino,

samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf.

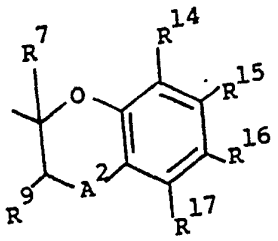
Som anvendt i de foregående definitioner er udtrykket halogen generisk for fluor, chlor, brom og iod, udtrykket C_{1-6}alkyl skal omfatte ligekædede og forgrenede mættede carbonhydridgrupper med fra 1 til 6 carbonatomer som fx. methyl, ethyl, 1-methylethyl, 1,1-dimethylethyl, propyl, 2-methylpropyl, butyl, pentyl, hexyl o.l., udtrykket C_{1-12}alkyl skal omfatte C_{1-6}alkylgrupper og de højere homologer deraf med fra 7 til 12 carbonatomer, udtrykket C_{2-6}alkenyl skal omfatte alkenylgrupper med fra 2 til 6 carbonatomer som fx. 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl o.l., C_{2-6}alkynyl skal omfatte alkynylgrupper med fra 2 til 6 carbonatomer som fx. 2-propynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl o.l.

De mest foretrukne forbindelser er α,α'-[iminobis(methylen)]-bis(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol), et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf eller en stereokemisk isomer form deraf.

For at simplificere den strukturelle repræsentation af forbindelserne med formel (I) og et antal udgangsforbindelser og mellemprodukter, som anvendes til fremstilling deraf, betegnes gruppen



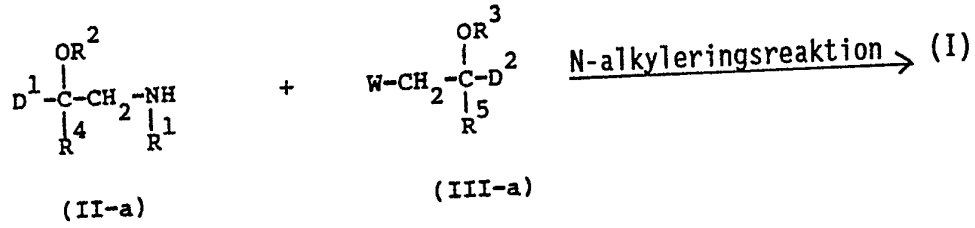
i det følgende med symbolet D^1, mens gruppen



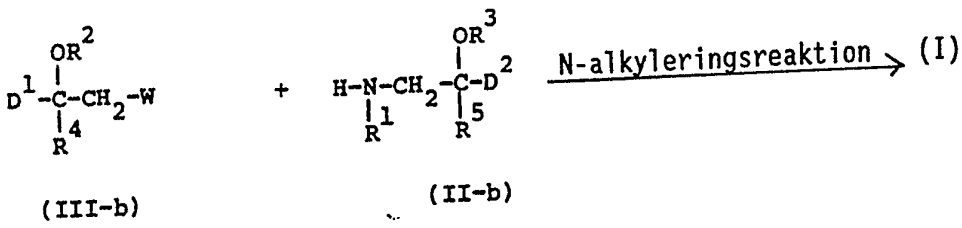
i det følgende betegnes med symbolet D^2.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen I, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 5's kendetegnende del angivne.

Forbindelserne med formel (I) kan i almindelighed fremstilles ved, at man N-alkylerer en amin med formel (II-a) eller (II-b) med et mellemprodukt med hhv. formel (III-a) eller (III-b) under anvendelse af i og for sig kendte N-alkyleringsmetoder.



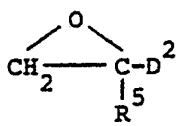
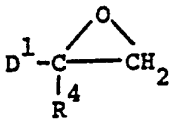
(II-a) (III-a)



(III-b) (II-b)

I (III-a) og (III-b) betegner W en passende reaktiv fraspaltelig gruppe som fx. halogen, fx. chlor, brom eller iod, eller en sulfonyloxygruppe, fx. methylsulfonyloxy eller 4-methylphenylsulfonyloxy.

Som det fremgår af strukturen af mellemprodukterne med formel (III-a) og (III-b) kan reagenserne i det særlige tilfælde, hvor R^3 hhv. R^2 er hydrogen, tidligere være omdannet til de tilsvarende oxiraner med formlen

 (III-a-1) og  (III-b-1)

eller oxiranerne som sådan anvendes som mellemprodukter.

Alkyleringsreaktionerne udføres bekvemt i et inert organisk opløsningsmiddel som fx. et aromatisk carbonhydrid, fx. benzen, methylbenzen, dimethylbenzen o.l., en lavere alkanol, fx. methanol, ethanol, 1-butanol o.l., en keton, fx. 2-propanon, 4-methyl-2-pentanon o.l. og ether, fx. 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisethan, tetrahydrofuran o.l., N,N-dimethylformamid (DMF), N,N-dimethylacetamid (DMA), nitrobenzen, 1-methyl-2-pyrrolidinon o.l. Tilsætning af en passende base som fx. et alkalimetalcarbonat eller -hydrogencarbonat, natriumhydrid eller en organisk base som fx. N,N-diethylethanamin eller N-(1-methylethyl)-2-propanamin, kan anvendes for at opsamle den syre, som frigøres under reaktionsforløbet. Under visse omstændigheder er tilsætning af et iodidsalt, fortrinsvis et alkalimetaliodid, passende. Noget forhøjede temperaturer kan forøge reaktionshastigheden.

Forbindelserne med formel (I) kan også omdannes til hinanden ved hjælp af i og for sig kendte metoder for funktionel gruppetransformation. Nogle eksempler vil blive omtalt nedenfor.

Forbindelserne med formel (I), som har en nitro-substituent, kan omdannes til deres tilsvarende aminer ved omrøring og om ønsket opvarmning af nitroudgangsforbindelserne i et hydrogenholdigt medium i nærværelse af en passende mængde af en passende katalysator som fx. platin-på-trækul, palladium-på-trækul, Raney-nikkel og lignende katalysatorer. Egnede opløsningsmidler er fx. alkoholer, fx. methanol, ethanol o.l.

Forbindelserne med formel (I), hvori R^1 er en phenylmethylgruppe, kan omdannes til forbindelserne med formel (I), hvori R^1

er hydrogen, ved hjælp af i og for sig kendte hydrogenolysemetoder.

Forbindelserne med formel (I), hvori R^2 og/eller R^3 er hydrogen, kan omdannes til de tilsvarende forbindelser med formel (I), hvori R^2 og/eller R^3 er C_{1-12}alkylcarbonyl eller arylcarbonyl ved, at man omsætter de førstnævnte forbindelser med en passende carboxylsyre eller et passende funktionelt derivat deraf.

Ved alle de foregående og ved de følgende fremstillinger kan reaktionsprodukterne isoleres fra reaktionsblandingen og om nødvendigt renses yderligere iht. i og for sig alment kendte metoder.

Forbindelserne med formel (I) har basiske egenskaber og som følge deraf kan de omdannes til terapeutisk aktive non-toxiske syreadditionssaltformer ved behandling med passende syrer som fx. uorganiske syrer såsom hydrogenhalogensyre, fx. saltsyre, hydrogenbromidsyre o.l. og svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre o.l. eller organiske syrer som fx. eddikesyre, propionsyre, hydroxyeddikesyre, 2-hydroxypropionsyre, 2-oxopropionsyre, ethandisyre, propandisyre, butandisyre, (Z)-2-butendisyre, (E)-2-butendisyre, 2-hydroxybutandisyre, 2,3-dihydroxybutandisyre, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-methylbenzensulfonsyre, cyclohexansulfamsyre, 2-hydroxybenzoesyre, 4-amino-2-hydroxybenzoesyre og lignende syrer. Omvendt kan saltformen omdannes ved behandling med base til den frie baseform.

Fra formel (I) ses det klart, at de omhandlede forbindelser kan have adskillige asymmetriske carbonatomer i strukturen. Hver af disse chirale centre kan være til stede i en R- og en S-konfiguration, hvor denne R- og S-notation er i overensstemmelse med de regler, som er beskrevet i J. Org. Chem. 35 (9), 2849-2867 (1970).

Rene stereokemisk isomere former af forbindelserne med formel (I) kan opnås ved anvendelse af i og for sig kendte metoder. Diastereomere kan adskilles ved fysiske separationsmetoder såsom selektiv krystallisation og kromatografiske teknikker, fx. modstrømsfordeling, og enantiomere kan skilles fra hinanden ved selektiv krystallisation af deres diasteromere salte med optisk aktive syrer.

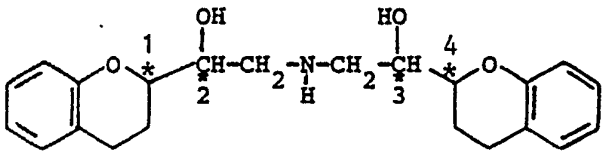
Rene stereokemisk isomere former kan også afledes af de tilsvarende rene stereokemisk isomere former af de passende udgangsforbindelser, forudsat at reaktionen sker stereospecifik.

Det er indlysende, at de stereokemisk isomere former kan op-

spaltes yderligere i deres optiske isomere (+) og (-) ved anvendelse af i og for sig kendte metoder. Stereokemisk isomere former af forbindelserne med formel (I) falder naturligvis inden for opfindelsens rammer.

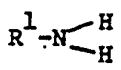
I mange forbindelser og udgangsforbindelser er den stereokemiske konfiguration ikke eksperimentelt bestemt. I sådanne tilfælde er det almindeligt vedtaget at betegne den stereokemisk isomere form, der isoleres først, som "A" og den anden som "B" uden yderligere reference til den faktiske sterokemiske konfiguration.

For den mest foretrukne forbindelse α,α'-[iminobis(methylen)]-bis-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol) er det eksperimentelt blevet bestemt, at "A"-formen svarer til RS- eller SR-konfigurationen ved de chirale centre 1 og 2 eller 3 og 4, mens "B"-formen svarer til SS- eller RR-konfigurationen ved de nævnte chirale centre.



Et antal mellemprodukter og udgangsmaterialer i ovennævnte fremstillinger er kendte forbindelser, som kan fremstilles på i og for sig kendte måder til fremstilling af disse eller lignende forbindelser. En række sådanne fremstillingsmetoder vil blive beskrevet nærmere nedenfor.

Mellemprodukterne med formel (II-a) og (II-b) kan almindeligvis fremstilles ved at omsætte en amin med formel (IV) med et reagens med hhv. formel (III-b) eller (III-a) ved samme fremgangsmåde som ovenfor beskrevet til fremstilling af forbindelserne med formel (I).



(IV)

+ (III-b) N-alkyleringsreaktion → (IIa)

+ (III-b) N-alkyleringsreaktion → (IIb)

I et antal særlige tilfælde kan omsætningen af (IV) med (III-b) eller (III-a) og de efterfølgende omsætninger af det således dannede

(II-a) eller (II-b) med et reagens (III-a) eller (III-b) til dannelse af den ønskede forbindelse med formel (I) udføres i samme N-alkyleringsreaktionsprocedure.

Som det er beskrevet med hensyn til fremstillingen af forbindelser med formel (I), kan mellemprodukterne med formel (III-a) og (III-b) også tidligere være omdannet til de tilsvarende oxiraner med formlerne (III-a-1) og (III-b-1) eller de nævnte oxiraner kan anvendes som sådanne som mellemprodukter.

Mellemprodukterne med formel (III-a) og (III-b) kan fremstilles ved hjælp af i og for sig kendte fremgangsmåder til fremstilling af oxiraner, fx. ved epoxidering af en tilsvarende alken eller ved omsætning af et passende aldehyd med et passende reagens såsom et trimethylsulfonoxiumhalogenid eller et trimethylsulfoniumhalogenid.

Forbindelserne med formel (I) og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og sterokemisk isomere former deraf besidder kraftig β-adrenerg receptorblokerende aktivitet og de kan som sådanne anvendes i behandlingen og forbyggelsen af forstyrrelser i det koronare vaskuløse system.

P.g.a. de nyttige β-adrenerge receptorblokerende virkninger af forbindelserne med formel (I) og især i betragtning af deres selektive β_1-adrenerge receptorblokerende aktivitet kombineret med deres vasodilatoriske egenskaber, hvilket resulterer i en nyttig antihypertensiv aktivitet, er forbindelserne med formel (I), de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og de stereokemisk isomere former deraf nyttige midler til behandling og forebyggelse af forstyrrelser i det koronare vaskuløse system.

I betragtning af de omhandlede forbindelsers nyttige egenskaber til behandling og forebyggelse af forstyrrelser i det koronare, vaskuløse system kan de formuleres i forskellige farmaceutiske former til administreringsformål. Til fremstilling af sådanne farmaceutiske præparater, som også er omfattet af opfindelsen, forenes en effektiv mængde af en bestemt forbindelse på baseform eller syreadditionsaltform, som den aktive bestanddel, i intim blanding med en farmaceutisk acceptabel bærer, hvilken bærer kan antage en række forskellige former i afhængighed af den til administrering ønskede præparatform, idet mængden er en mængde, som effektivt normaliserer uregelmæssig hjerterytme. Disse farmaceutiske præparater er fortrinsvis på enhedsdosisform egnede fortrinsvis til admini-

strering oralt, rektalt eller ved parenteral injektion. Eksempelvis kan der til fremstilling af præparater i oral dosisform anvendes ethvert af de sædvanlige farmaceutiske medier som fx. vand, glycoler, olier, alkoholer o.l. i tilfælde af orale flydende præparater såsom suspensioner, siruper, eliksirer og opløsninger, eller faste bærere såsom stivelsesarter, sukkerarter, kaolin, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler o.l. i tilfælde af pulvere, piller, kapsler og tabletter. P.g.a. administreringsletheden repræsenterer tabletter og kapsler den mest fordelagtige orale enhedsdosisform, i hvilket tilfælde der naturligvis anvendes faste farmaceutiske bærere. Til parenterale præparater vil bæreren sædvanligvis omfatte sterilt vand, i det mindste for en stor dels vedkommende, selvom andre bestanddele fx. kan fremstilles, hvori bæreren omfatter saltopløsning, glukoseopløsning eller en blanding af salt- og glukoseopløsning. Injicerbare suspensioner kan også fremstilles, i hvilket tilfælde der kan anvendes passende flydende bærere, suspensionsmidler o.l. Syreadditionssaltene af (I) er p.g.a. deres forøgede vandopløselighed i forhold til den tilsvarende baseform naturligvis mere egnede til fremstilling af vandige præparater.

Det er især fordelagtigt at formulere de ovennævnte farmaceutiske præparater på enhedsdosisform for at lette administrering og ensartet dosering. Enhedsdoser som her anvendt refererer til fysisk diskrete enheder, der er egnede som enhedsdoser, idet hver enhed indeholder en forudbestemt mængde aktiv bestanddel, som er beregnet til at fremkalde den ønskede terapeutiske virkning i forbindelse med den krævede farmaceutiske bærer. Eksempler på sådanne enhedsdosisformer er tabletter (herunder tabletter med kærv eller overtrukne tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, oblatkapsler, injicerbare opløsninger eller suspensioner, teskefuld-portioner, spiseskefuld-portioner o.l. og adskilte multipla deraf. Mængden af aktiv bestanddel per enhedsdosis er fra. ca. 0,25 mg til ca. 1000 mg og fortrinsvis fra ca. 0,5 til ca. 500 mg.

I betragtning af de omhandlede forbindelsers nyttighed i behandlingen og forebyggelsen af forstyrrelser i det koronare vaskuløse system er det indlysende, at den foreliggende opfindelse tilvejebringer en metode til behandling og/eller forebyggelse af forstyrrelser i det koronare system i hvirveldyr ved systemisk administrering af en effektiv mængde af mindst en forbindelse med formel (I), et

syreadditionssalt eller en stereokemisk isomer form deraf i blanding med en passende mængde af en farmaceutisk acceptabel bærer.

Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler. Medmindre andet er angivet, er alle dele heri efter vægt.

A. Fremstilling af mellemprodukter

Eksempel 1

Til en omrørt blanding af 80 dele 6-brom-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre og 225 dele tetrahydrofuran sattes dråbevis 400 dele af en opløsning af boran, forbindelse med thiobismethan 0,2 N i tetrahydrofuran. Efter endt omsætning fortsattes omrøring i 4 timer ved stuetemperatur. 80 dele methanol tilsattes dråbevis og omrøring fortsattes i 30 minutter ved tilbagesvalingstemperatur. Opløsningsmidlet afdestilleredes til halvdelen af dets volumen. Det resterende opløsningsmiddel afdampedes og remanensen destilleredes, hvilket gav 63 dele (86%) 6-brom-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol, kgp. 150°C ved 39,9 Pa (mellemprodukt 1).

En blanding af 297 dele 6-brom-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol og 108 dele kobber (I) cyanid i 450 dele N,N-dimethylformamid omrørtes og tilbagesvaledes i 4 timer. Reaktionsblandingen hældtes på en opløsning af 600 dele jernchlorid i 180 dele saltsyre og 1000 dele vand. Det hele omrørtes i 20 minutter ved 60°C. Den vandige fase ekstraheredes med methylbenzen. Ekstrakten filtreredes over "Hyflo". Filtratet vaskedes i rækkefølge med 10% saltsyre, vand, 10% natriumhydroxid og igen med vand, filtreredes igen, tørredes og inddampedes, hvilket gav 112 dele (49,3%) 3,4-dihydro-2-(hydroxymethyl)-2H-1-benzopyran-6-carbonitril, smp. 85°C (mellemprodukt 2).

En blanding af 40 dele 3,4-dihydro-2-(hydroxymethyl)-2H-1-benzopyran-6-carbonitril i 200 dele 20% natriumhydroxidopløsning omrørtes og tilbagesvaledes natten over. Reaktionsblandinge hældtes på vand og produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Den vandige fase fraskiltes og filtreredes. Filtratet gjordes surt, hvorefter produktet udfældedes, hvilket gav 40 dele (90%) 3,4-dihydro-2-(hydroxymethyl)-2H-1-benzopyran-6-carboxylsyre, smp. 150°C (mellemprodukt 3).

Til en omrørt opløsning af 40 dele 3,4-dihydro-2-(hydroxymethyl)-2H-1-benzopyran-6-carboxylsyre i 400 dele methanol sattes få dråber svovlsyre. Omrøring fortsattes natten over under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen inddampedes. Remanensen optoges i 1,1'-oxybisethan. Det hele vaskedes med en 10% natriumhydroxidopløsning og med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 24 dele (53,9%) methyl-3,4-dihydro-2-(hydroxymethyl)-2H-1-benzopyran-6-carboxylat som en remanens (mellemprodukt 4).

Eksempel 2

En blanding af 63,4 dele 6-fluor-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylsyre og 400 dele eddikesyre hydrogeneredes ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 3 dele 10% palladium-på-trækul katalysator Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen frafiltreredes katalysatoren og filtratet inddampedes. Remanensen omrørtes i petroleumsether. Produktet frafiltreredes og tørredes i vakuum ved ca. 70°C, hvilket gav 49 dele (83,3%) 6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre (mellemprodukt 5).

I løbet af 2 timer bobledes gasformigt hydrogenchlorid gennem en omrørt blanding af 50 dele 6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre og 1200 dele ethanol ved tilbagesvalingstemperatur. Efter afkøling inddampedes reaktionsblandingen. Remanensen optoges i en blanding af 1,1'-oxybisethan og en natriumhydroxidopløsning. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 58,8 dele (100%) ethyl-6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylat som en remanens (mellemprodukt 6).

Til en omrørt blanding af 50 dele ethyl-6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylat og 540 dele benzen sattes dråbevis i løbet af 1 time en blanding af 89 dele af en opløsning af natriumdihydro-bis(2-methoxyethoxy)aluminat i methylbenzen (3,4 M) og 135 dele benzen ved tilbagesvalingstemperatur og under nitrogenatmosfære. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring i 2,5 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling til 15°C dekomponeredes reaktionsblandingen ved dråbevis tilsætning af 24 dele ethanol og 10 dele vand. Reaktionsblandingen hældtes på isvand. Der tilsattes koncentreret saltsyre og 350 dele 1,1'-oxybisethan. Det organiske lag fraskiltes, va-

skedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Den olieagtige remanens rensedes ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af trichlormethan som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes, hvilket gav 34 dele (85%) 6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol som en olieagtig remanens (mellemprodukt 7).

Eksempel 3

Til en omrørt blanding af 11,1 dele 3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre og 63 dele tetrahydrofuran sattes dråbevis i løbet af 30 minutter 23,6 dele borandimethylsulfidkompleksopløsning (2M) i tetrahydrofuran (let exoterm reaktions, temp. steg til 27°C). Efter endt tilsætning opvarmedes det hele til tilbagesvaling og omrøring fortsattes i 2 timer ved tilbagesvalingstemperatur. Reaktionsblandingen dekomponeredes ved dråbevis tilsætning af 8 dele methanol under tilbagesvaling. Efter omrøring og tilbagesvaling i 10 minutter afdestilleredes opløsningsmidlerne og remanensen optoges i vand. Opløsningen behandledes med koncentreret saltsyre og ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Den faste remanens suspenderedes i varm 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 7,0 dele (70%) 3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-methanol, smp. 96,5°C (mellemprodukt 8).

Til en omrørt blanding af 38 dele 3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-methanol, 30 dele 3,4-dihydro-2H-pyran og 750 dele trichlormethan sattes 3 dråber 2-propanol mættet med hydrogenchlorid (let exoterm reaktion). Det hele omrørtes i 3 timer på et vandbad ved stuetemperatur. Det hele vaskedes med en kold 10% natriumhydroxidopløsning og med vand. Det organiske lag tørredes, filtreredes og inddampedes. Den olieagtige remanens rensedes ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af trichlormethan som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes. Den olieagtige remanens størknedes i petroleumsether. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 34 dele (64%) 3,4-dihydro-6-nitro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]methyl]-2H-1-benzopyran, smp. 66,4°C (mellemprodukt 9).

En blanding af 34 dele 3,4-dihydro-6-nitro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]methyl]-2H-1-benzopyran, 1 del af en opløsning af 4% thiophen i methanol og 200 dele methanol hydrogeneredes ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 2 dele 10% palladium-på-trækul katalysator. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen frafiltreredes katalysatoren og filtratet inddampedes, hvilket gav 31 dele (100%) 3,4-dihydro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]methyl]-2H-1-benzopyran-6-amin som en olieagtig remanens (mellemprodukt 10).

Til en omrørt blanding af 5,3 dele 3,4-dihydro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]methyl]-2H-1-benzopyran-6-amin og 50 dele pyridin sattes dråbevis 2,25 dele eddikesyreanhydrid ved en temperatur under 10°C. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring i 10 minutter i et isbad. Det hele omrørtes i 3 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampedes. Der sattes vand til remanensen. Produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Det organiske lag vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 5 dele (82%) N-[3,4-dihydro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-methyl]-2H-1-benzopyran-6-yl]-acetamid som en olieagtig remanens (mellemprodukt 11).

Til en omrørt opløsning af 27 dele N-[3,4-dihydro-2-[[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]methyl]-2H-1-benzopyran-6-yl]-acetamid i 240 dele methanol sattes 100 dele 10% saltsyreopløsning i vand. Det hele omrørtes i 30 minutter ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampedes til alle spor af methanol var fjernet. Efter afkøling frafiltreredes produktet fra den vandige fase, vaskedes med vand og omkrystalliseredes fra acetonitril. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 14,4 dele (74%) N-[3,4-dihydro-2-hydroxymethyl)-2H-1-benzopyran-6-yl]-acetamid, smp. 156,5°C (mellemprodukt 12).

Eksempel 4

En blanding af 61 dele 6-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylsyre og 500 dele eddikesyre hydrogeneredes ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 5 dele 10% palladium-på-trækul katalysator. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen frafiltreredes katalysatoren og filtratet inddampedes. Remanensen omrørtes i petroleumsether. Produktet frafiltreredes og tørredes i vakuum

ved ca. 65°C, hvilket gav 49,1 dele (84,2%) 3,4-dihydro-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre, smp. 140°C (mellemprodukt 13).

På lignende måde fremstilledes også:

3,4-dihydro-7-methyl-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre (mellemprodukt (14), og

3,4-dihydro-5,7-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre (mellemprodukt 15).

Eksempel 5

Til en omrørt blanding af 109 dele 3,4-dihydro-5,7-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre i 135 dele tetrahydrofuran sattes i løbet af 20 minutter 292 dele af en opløsning af boran, forbindelse med thiobismethan, i tetrahydrofuran 2H (skummende). Det hele omrørtes og tilbagesvaledes i 2 timer. Blandingen dekomponeredes ved tilsætning af 24 dele methanol. Efter omrøring i 10 minutter ved tilbagesvalingstemperatur fradestilleredes opløsningsmidlet. Der sattes vand til remanensen. Der tilsattes koncentreret saltsyre og produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Det organiske lag vaskedes med vand og natriumchlorid, tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 97,5 dele (96%) 3,4-dihydro-5,7-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-methanol som en olieagtig remanens (mellemprodukt 16).

Ved at følge samme fremgangsmåde og under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsforbindelser fremstilledes også:

3,4-dihydro-7-methyl-2H-1-benzopyran-2-methanol (mellemprodukt 17), og

3,4-dihydro-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-methanol (mellemprodukt 18).

Eksempel 6

En blanding af 12 dele 4-oxo-4H-naphtho[1,2-b]pyran-2-carboxylsyre og 100 dele 2-methoxyethanol hydrogeneredes ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 2 dele 10% palladium-på-trækul katalysator. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen frafiltreredes katalysatoren og filtratet inddampedes, hvilket gav 7 dele (61,4%) 3,4-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-carboxylsyre som en remanens (mellemprodukt 19).

På lignende måde fremstilledes også:

3,4,7,8,9,10-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-carboxylsyre (mellemprodukt 20).

Eksempel 7

En blanding af 60 dele 3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre, 800 dele ethanol og 5,52 dele koncentreret svovlsyre omrørtes i 3 timer ved tilbagesvalingstemperatur. Reaktionsblandingen inddampedes. Vand tilsattes og produktet ekstraheredes med trichlormethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes. Remanensen størknedes i petroleumsether. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 48 dele (70%) ethyl-3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-carboxylat som en remanens (mellemprodukt 21).

Eksempel 8

30 dele 3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre sattes langsomt i løbet af 30 minutter til 79 dele af en opløsning af 60% salpetersyre under afkøling på et isbad. Det hele omrørtes i 10 minutter ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældtes på isvand. Produktet ekstraheredes med trichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (90:10 volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes. Remanensen omkrystalliseredes fra en blanding af ethanol og vand (80:20 volumen), hvilket gav 17 dele (45%) 3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre, smp. 180°C (mellemprodukt 22).

En blanding af 60 dele 3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre, 480 dele ethanol og 5,52 dele koncentreret svovlsyre omrørtes i 2 timer ved tilbagesvalingstempratur. Reaktionsblandingen inddampedes. Remanensen omkrystalliseredes fra 2,2'-oxybispropan (aktiveret trækul). Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 65 dele (95%) ethyl-3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-carboxylat, smp. 80,8°C (mellemprodukt 23).

En blanding af 59,8 dele ethyl-3,4-dihydro-6-nitro-2H-1-benzopyran-2-carboxylat, 3 dele af en opløsning af 1% thiophen i methanol og 480 dele methanol hydrogeneredes ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 5 dele 10% palladium-på-trækul katalysator. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen frafiltreredes katalysatoren og filtratet inddampedes, hvilket gav 48 dele (90%) ethyl-6-amino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylat som en remanens (mellemprodukt 24).

Til en omrørt og afkølet (0°C) opløsning af 40 dele ethyl-6-amino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylat, 86 dele pyridin og 234 dele methylbenzen sattes dråbevis en opløsning af 20,6 dele methansulfonylchlorid i 135 dele methylbenzen. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampedes og den olieagtige remanens optoges i vand. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol mættet med ammoniak (95:5 volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes. Remanensen omkrystalliseredes fra en blanding af 210 dele 2,2'-oxybispropan og 12 dele acetonitril, hvilket gav 10,2 dele (18,9%) ethyl-3,4-dihydro-6-[(methylsulfonyl)amino]-2H-1-benzopyran-2-carboxylat, smp. 111,1°C (mellemprodukt 25).

Eksempel 9

En blanding af 152 dele 3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre, 18,4 dele koncentreret svovlsyre og 2720 dele ethanol omrørtes natten over ved tilbagesvalingstemperatur. Reaktionsblandingen inddampedes og remanensen optoges i en blanding af 1,1'-oxybisethan og en natriumhydroxidopløsning. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes, hvilket gav 126 dele (72,7%) ethyl-3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran-2-carboxylat som en remanens (mellemprodukt 26).

En blanding af 126 dele ethyl-3,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-2H-1-benzopyran2-carboxylat og 560 dele ethanol hydrogeneredes ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 5 dele 10% palladium-på-træ-

kul katalysator. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen frafiltreredes katalysatoren og filtratet inddampedes. Remanensen destilleredes, hvilket gav 95,5 dele (80,3%) ethyl-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-carboxylat, kgp. 71-73°C ved 66 Pa (0,5 mm tryk) (mellemprodukt 27).

Eksempel 10

Til en omrørt blanding af 40 dele ethyl-3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-carboxylat og 360 dele N,N-dimethylformamid sattes portionsvis 8,6 dele af en 50% natriumhydriddispersion (skummende). Efter omrøring i 30 minutter tilsattes dråbevis en opløsning af 21,7 dele 3-brom-1-propan i 18 dele N,N-dimethylformamid. Efter endt tilsætning opvarmedes det hele til ca. 70°C og omrøring fortsattes i 22 timer ved 70°C. Reaktionsblandingen inddampedes og remanensen optoges i vand. Produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten vaskedes med en 10% natriumchloridopløsning, tørredes, filtreredes og inddampedes. Den olieagtige remanens rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes, hvilket gav 33,6 dele (70,2%) ethyl-3,4-dihydro-6-(2-propanyloxy)-2H-1-benzopyran-2-carboxylat som en remanens (mellemprodukt 28).

Eksempel 11

Til en omrørt opløsning af 5,6 dele ethyl-3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-1-benzopyran-2-carboxylat i 90 dele N,N-dimethylformamid sattes portionsvis 1,2 dele af en 50% natriumhydriddispersion. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring i 30 minutter. Dernæst tilsattes dråbevis en opløsning af 3,1 dele (chlormethyl)benzen i 18 dele N,N-dimethylformamid. Efter endt tilsætning omrørtes det hele i 22 timer ved 70°C. Reaktionsblandingen inddampedes. Der tilsattes vand. Produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten vaskedes med en 10% natriumchloridopløsning, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes, hvilket gav 6 dele (76,9%) ethyl-3,4-dihydro-6-(phenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-carboxylat som en remanens (mellemprodukt 29).

Eksempel 12

En blanding af 20 dele 3,4,7,8,9,10-hexahydro-2H-naphtho-[1,2-b]pyran-2-carboxylayre, 200 dele ethanol og 4,6 dele svovlsyre omrørtes og tilbagesvaledes i 2 timer. Reaktionsblandingen inddampedes. Der sattes vand og en natriumhydroxidopløsning til remanensen. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 21 dele (100%) ethyl-3,4,7,8,9,10-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-carboxylat som en remanens (mellemprodukt 30).

På ligende måde fremstilledes også:

ethyl-3,4-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-carboxylat (mellemprodukt 31).

Eksempel 13

65 dele (±)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre optoges i 44 dele (+)-α-methylbenzenmethanamin i ethanol. Det udfældede produkt sattes til side og filtratet inddampedes. Remanensen behandledes med en 10% saltsyreopløsning og ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen opløstes i 120 dele ethanol og denne opløsning behandledes med en opløsning af 27,6 dele (-)-α-methylbenzenmethanamin i 80 dele ethanol. Det udfældede produkt frafiltreredes og omkrystalliseredes tre gange fra ethanol. Produktet frafiltreredes, optoges i vand, behandledes med en 10% saltsyreopløsning og ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 4,2 dele (6%) (+)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre, smp. 82,8°C (mellemprodukt 32).

Til en omrørt opløsning af 65 dele (+)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre i 160 dele ethanol sattes en opløsning af 44 dele (+)-α-methylbenzenmethanamin i 80 dele ethanol. Det udfældede produkt frafiltreredes (filtratet sattes til side) og omkrystalliseredes fire gange fra ethanol. Produktet frafiltreredes, opløstes i vand, behandledes med en 10% saltsyreopløsning og ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 8,6 dele (13%) (-)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre, smp. 82,5°C (mellemprodukt 33).

Eksempel 14

Til en omrørt opløsning af 72 dele ethandioyldichlorid i 650 dele dichlormethan sattes i løbet af 10 minutter 83,5 dele dimethylsulfoxid ved -60°C og under nitrogenatmosfære. Efter omrøring i 10 minutter tilsattes i løbet af 5 minutter en opløsning af 97 dele 3,4-dihydro-5,7-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-methanol i 130 dele dichlormethan. Det hele omrørtes i 15 minutter og der tilsattes 242,9 dele N,N-diethylethanamin. Reaktionsblandingen fik lov til at nå stuetemperatur. Den hældtes i vand. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten vaskedes i rækkefølge med vand, en 10% saltsyreopløsning, vand, en 10% natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Den olieagtige remanens omkrystalliseredes fra en lille mængde petroleumsether. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 58 dele (72%) 3,4-dihydro-5,7-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd (mellemprodukt 34).

Ved at følge samme fremgangsmåde og under anvendelse af ækvivalente mængder af passende udgangsmaterialer fremstilledes også:

6-fluor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd (mellemprodukt 35),

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

3,4-dihydro-7-methyl-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd (mellemprodukt 37),

methyl-2-formyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-carboxylat (mellemprodukt 38),

2-formyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-6-carbonitril (mellemprodukt 39),

3,4-dihydro-6-methoxy-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd (mellemprodukt 40), og

6-brom-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd (mellemprodukt 41).

Eksempel 15

Til en omrørt opløsning af 48 dele ethyl-3,4-dihydro-6-(phenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-carboxylat i 495 dele methylbenzen sattes dråbevis 108 dele af en opløsning af [bis(2-methylpropyl)]alumi-

niumhydrid i methylbenzen ved -80°C. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring i 30 minutter ved -80°C. Reaktionsblandingen dekomponeredes ved forsigtig tilsætning af 24 dele methanol. Den hældtes i 1000 dele vand og det hele omrørtes meget grundigt i 15 minutter. Blandingen gjordes sur med koncentreret saltsyre. Efter omrøring i 5 minutter fraskiltes det organiske lag, vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 39,8 dele (97%) 3,4-dihydro-6-(phenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd som en remanens (mellemprodukt 42).

På lignende måde fremstilledes også:

3,4-dihydro-6-methyl-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd (mellemprodukt 43),

3,4,7,8,9,10-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-carboxaldehyd (mellemprodukt 44),

3,4-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-carboxaldehyd (mellemprodukt 45),

3,4-dihydro-6-(2-propanyloxy)-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd (mellemprodukt 46),

3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd (mellemprodukt 47), og

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

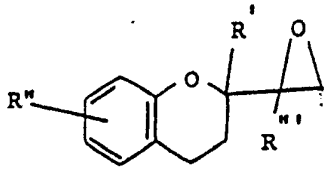
Eksempel 16

Til en omrørt opløsning af 12 dele (+)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre i 270 dele tetrahydrofuran sattes 11 dele 1,1'-carbonylbis[1H-imidazol]. Efter omrøring i 1 time ved stuetemperatur afkøledes det hele til -70°C og der tilsattes dråbevis 84 dele af en opløsning af bis(2-methylpropyl)aluminiumhydrid (1,5M) i methylbenzen. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring i 20 minutter ved -70°C. Efter tilsætning af 40 dele methanol hældtes reaktionsblandingen på vand. Det hele gjordes surt og produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved filtrering over silicagel under anvendelse af trichlormethan som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes, hvilket gav 9,50 dele (84%) (+)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd som en remanens, $[\alpha]_D$ = +94,8° (c = 1% i CH_3OH) (mellemprodukt 49).

Til en omrørt opløsning af 8 dele (-)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxylsyre i 225 dele tetrahydrofuran sattes 7,2 dele 1,1'-carbonylbis[1H-imidazol]. Efter omrøring i 1 time ved stuetemperatur afkøledes det hele til -65°C og der tilsattes dråbevis 84 dele af en opløsning af bis(2-methylpropyl)aluminiumhydrid (1,5M) i methylbenzen i løbet af 10 minutter. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring i 15 minutter ved -65°C. Efter tilsætning af 16 dele methanol hældtes reaktionsblandingen på vand. Det hele gjordes surt og produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten rensedes ved filtrering over silicagel under anvendelse af trichlormethan som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes, hvilket gav 6,6 dele (65%) (-)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd som en remanens, $[\alpha]_D$ = -97,96° (c = 1% i CH_3OH) (mellemprodukt 50).

Eksempel 17

4,5 dele af en 50% natriumhydriddispersion vaskedes tre gange med petroleumsether under nitrogenatmosfære. Dernæst tilsattes 150 dele dimethylsulfoxid. Efter omrøring i 10 minutter tilsattes 18,3 dele trimethylsulfoxoniumiodid og det hele omrørtes i yderligere 20 minutter. Dernæst tilsattes portionsvis i løbet af 20 minutter 8,6 dele (+)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-carboxaldehyd. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring i 2 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældtes på vand. Produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Isomerene adskiltes fra remanensen ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af methylbenzen som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes. Den første fraktion (A-isomer) opsamledes og eluenten afdampedes, hvilket gav 3,5 dele (A^+)-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-1-benzopyran som en remanens (mellemprodukt 51). Den anden fraktion (B-isomer) gav (B^+)-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-1-benzopyran.



Nr.	R'	R"	R"'	Isomerisk form
52	H	H	H	A^-
53	H	H	H	B^+
54	H	H	H	B^-
55	H	6-F	H	A
56	H	6-F	H	B
57	H	6-CH_3	H	A
58	H	6-CH_3	H	B
59	H	H	CH_3	B
60	H	H	CH_3	A
61	H	6-CH_3-CO-NH	H	A
62	H	6-CH_3-CO-NH	H	B
63	H	7-CH_3	H	A
64	H	7-CH_3	H	B
65	H	6-CH_3-O-CO	H	A
66	H	6-CH_3-O-CO	H	B
67	H	6-CN	H	A
68	H	6-CN	H	B
69	H	6-CH_3O	H	A
70	H	6-CH_3O	H	B
71	H	6-C_6H_5-CH_2O	H	B
72	H	6-Br	H	A
73	H	6-C_6H_5-CH_2O	H	A
74	H	6-Br	H	B
75	H	6-CH_2=CH-CH_2O	H	A
76	H	6-CH_2=CH-CH_2O	H	B
77	CH_3	H	H	A
78	H	6-CH_3-SO_2-NH	H	B
79	H	6-CH_3-SO_2-NH	H	A

På lignende måde fremstilledes også:

(A)-3,4-dihydro-5,7-dimethyl-2-oxiranyl-2H-1-benzopyran (mellemprodukt 80),

(B)-3,4-dihydro-5,7-dimethyl-2-oxiranyl-2H-1-benzopyran (mellemprodukt 81),

(A)-3,4,7,8,9,10-hexahydro-2-oxiranyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran (mellemprodukt 82),

(B)-3,4,7,8,9,10-hexahydro-2-oxiranyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran (mellemprodukt 83),

(A)-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran (mellemprodukt 84), og

(B)-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran (mellemprodukt 85).

Eksempel 18

En blanding af 22 dele 2,3-dihydro-2(2-methyl-1-propanyl)benzofuran, 29 dele 3-chlorbenzencarboperoxosyre og 650 dele dichlormethan omrørtes weekenden over ved stuetemperatur. Bundfaldet frafiltreredes og filtratet vaskedes én gang med en hydrogensulfitopløsning, to gange med en natriumhydrogencarbonatopløsning og én gang med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og hexan (10:90 volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes. Remanensen rensedes yderligere ved søjlekromatografi (HPLC) over silicagel under anvendelse af methylbenzen som eluent. Den første fraktion opsamledes og eluenten afdampedes, hvilket gav 3,4 dele (13,1%) (A)-2,3-dihydro-2-oxiranylbenzofuran som en remanens (mellemprodukt 86).

På lignende måde fremstilledes også:

(B)-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-1-benzopyran (mellemprodukt 87), og

(A)-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-1-benzopyran (mellemprodukt 88).

Eksempel 19

En blanding af 2,6 dele (A)-6-fluor-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-1-benzopyran, 4,3 dele benzenmethanamin og 40 dele absolut ethanol

omrørtes og tilbagesvaledes natten over. Reaktionsblandingen inddampedes. Den olieagtige remanens omkrystalliseredes fra 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 2,9 dele (72,5%) (A)-6-fluor-3,4-dihydro-α-[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol, smp. 121,8°C (mellemprodukt 89).

Ved at følge samme fremgangsmåde og under anvendelse af ækvivalente mængder af passende udgangsmaterialer fremstilledes også:

(B)-3,4-dihydro-α-[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol, smp. 104,1°C (mellemprodukt 90),

(A)-3,4-dihydro-α-[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol, smp. 100,5°C (mellemprodukt 91),

(A^+)-3,4-dihydro-α-[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol, $[\alpha]_D$ = +83,80° (c = 0,33% i methanol) (mellemprodukt 92),

(A^-)-3,4-dihydro-α-[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol, $[\alpha]_D$ = -88,09° (c = 1% i methanol) (mellemprodukt 93),

(A)-3,4-dihydro-6-methyl-α-[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol, smp. 92,1°C (mellemprodukt 94),

(B)-3,4-dihydro-α-methyl-α-[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol, (mellemprodukt 95),

(A)-3,4-dihydro-7-methyl-α-[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol, smp. 100,5°C (mellemprodukt 96),

(B^+)-3,4-dihydro-α-[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol, (mellemprodukt 97),

methyl-(A)-3,4-dihydro-2-[1-hydroxy-2-[(phenylmethyl)amino]-methyl]-2H-1-benzopyran-6-carboxylat, smp. 115°C (mellemprodukt 98), og

methyl-(B)-3,4-dihydro-2-[1-hydroxy-2-[(phenylmethyl)amino]-methyl]-2H-1-benzopyran-6-carboxylat, smp. 130°C (mellemprodukt 99).

Eksempel 20

En blanding af 5 dele (B)-3,4-dihydro-α-[[(phenylmethyl)amino]-methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol og 160 dele ethanol hydrogeneredes ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 0,2 dele 2% palladi-

um-på-trækul katalysator. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen frafiltreredes katalysatoren og filtratet inddampedes. Remanensen omkrystalliseredes fra acetonitril, hvilket gav 3,1 dele (B)-α-(aminomethyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol (89,1%), smp. 135°C (mellemprodukt 100).

På lignende måde fremstilledes også:

(A)-α-(aminomethyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol (mellemprodukt 101).

B. Fremstilling af slutprodukter

Eksempel 21

En blanding af 7,7 dele (A)-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-1-benzopyran, 9,3 dele benzenmethanamin og 160 dele absolut ethanol omrørtes og tilbagesvaledes i 4 timer. Reaktionsblandingen inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamledes og eluenten afdampedes, hvilket gav 1,8 dele (8%) (A,A)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]-bis(methylen)bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] som en olieagtig remanens (forbindelse 1).

Ved at følge samme fremgangsmåde og under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer fremstilledes også:

(B,B)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bis(methylen)bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (forbindelse 2),

(A^-,A^-)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bis(methylen)bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (forbindelse 3),

(B^-,B^-)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bis(methylen)bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (forbindelse 4),

(A,A)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bis(methylen)bis[3,4-dihydro-6-methyl-2H-1-benzopyran-2-methanol] (forbindelse 5),

(B,B)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bis(methylen)bis[3,4-dihydro-6-methyl-2H-1-benzopyran-2-methanol] (forbindelse 6),

(B,B)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bismethylen]bis[3,4,7,8,9,10-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-methanol] (forbindelse 7),

(A,A)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bismethylen]bis[2,3-dihydro-2-benzofuranmethanol] (forbindels 8),

(B^+,B^+)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bismethylen]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] (forbindelse 9),

(B,B)-α,α'-[iminobismethylen]bis[6-brom-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol], smp. 195,4°C (forbindelse 10),

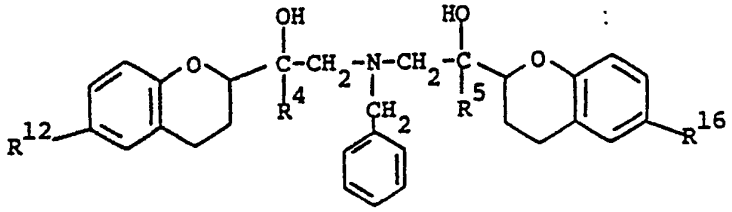
A,A-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bismethylen]bis[3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-methanol], smp. 123,5°C (forbindelse 11), og

(A,A)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bismethylen]bis[3,4-dihydro-6-(phenylmethoxy)-2H-1-benzopyran-2-methanol] (forbindelse 12).

Eksempel 22

En blanding af 1,4 dele (A)-3,4-dihydro-2-oxiranyl-2H-1-benzopyran, 2,2 dele (B)-3,4-dihydro-α-[[(phenylmethyl)amino]methyl]-2H-1-benzopyran-2-methanol og 40 dele ethanol omrørtes og tilbagesvaledes i 6 timer. Reaktionsblandingen inddampedes og den olieagtige remanens rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 volumen) som eluent. Den olieagtige remanens omdannedes til ethandioatsaltet i 2-propanol. Saltet frafiltreredes og omkrystalliseredes fra ethanol, hvilket efter tørring gav 1,4 dele (A,B)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bis(methylen)bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol]ethandioat (1:1), smp. 173,7°C (forbindelse 13).

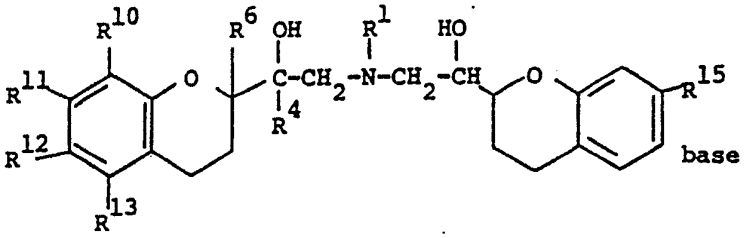
Ved at følge samme fremgangsmåde og under anvendelse af ækvivalente mængder af passende udgangsmaterialer fremstilledes også:



base

Forb. nr.	R^4	R^5	R^{12}	R^{16}	Isomerisk form
14	H	H	H	H	A^+B^+
15	H	H	H	H	A^+B^-
16	H	H	H	H	A^-B^+
17	H	H	H	H	A^-B^-
18	H	H	F	F	AB
19	H	H	CH_3	CH_3	AB
20	CH_3	CH_3	H	H	AB
21	H	H	F	F	AA
22	H	H	H	H	A^+A^+
23	H	H	H	H	A^+A^-
24	H	H	CH_3	H	AB
25	H	H	CH_3	H	AA
26	H	H	F	H	BA
27	CH_3	H	H	H	AA
28	H	H	CH_3	H	BA
29	H	H	CH_3CONH	H	AB
30	H	H	CH_3CONH	H	BA
31	H	H	CH_3CONH	H	AA

Ved at følge samme fremgangsmåde og under anvendelse af ækvivalente mængder af passende udgangsmaterialer fremstilledes også:



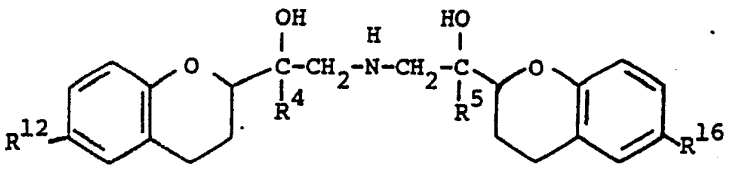
Forb. nr.	R^1	R^6	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}	R^{15}	Isomerisk form	Smp. °C
32	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3	H	H	H	AB	-
33	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3	H	H	H	AA	-
34	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3	H	H	H	BA	-
35	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3	H	H	CH_3	AB	-
36	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3	H	H	CH_3	BB	-
37	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3	H	H	CH_3	AA	-
38	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3	H	CH_3	H	AA	-
39	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3	H	CH_3	H	AB	-
40	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3	H	CH_3	H	BB	-
41	$C_6H_5CH_2$	H	H	CH_3	H	CH_3	H	BA	-
42	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	H	H	H	B^-B^+	-
43	$C_6H_5CH_2$	H	$-(CH_2)_4-$		H	H	H	AA	-
44	$C_6H_5CH_2$	H	$-(CH_2)_4-$		H	H	H	BA	-
45	$C_6H_5CH_2$	H	$-(CH_2)_4-$		H	H	H	AB	-
46	$C_6H_5CH_2$	H	$-(CH_2)_4-$		H	H	H	BB	-
47	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	$CH_3O-C(O)$	H	H	AA	-
48	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	$CH_3O-C(O)$	H	H	AB	-
49	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	$CH_3O-C(O)$	H	H	BA	-
50	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	$CH_3O-C(O)$	H	H	BB	-
51	H	H	H	H	NC	H	H	AB	154,0
52	H	H	H	H	NC	H	H	AA	160,5

Forb. nr.	R^1	R^6	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}	R^{15}	Isomerisk form	Smp. °C
53	H	H	H	H	NC	H	H	BA	135,5
54	H	H	H	H	NC	H	H	BB	145,1
55	$C_6H_5CH_2$	H	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	AA	-
56	$C_6H_5CH_2$	H	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	AB	-
57	$C_6H_5CH_2$	H	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	BA	-
58	$C_6H_5CH_2$	H	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	BB	-
59	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	CH_3O	H	H	AA	-
60	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	CH_3O	H	H	AB	-
61	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	CH_3O	H	H	BA	-
62	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	CH_3O	H	H	BB	-
63*	H	H	H	H	Br	H	H	AA	196,0
64	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	$C_6H_5CH_2O$	H	H	AA	-
65	H	H	H	H	$CH_2=CH-CH_2O$	H	H	AB	123,8
66	H	H	H	H	$CH_2=CH-CH_2O$	H	H	BA	123,8
67	H	H	H	H	$CH_2=CH-CH_2O$	H	H	AA	128,1
68	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	$C_6H_5CH_2O$	H	H	AB	-
69	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	$C_6H_5CH_2O$	H	H	BA	-
70	$C_6H_5CH_2$	CH_3	H	H	H	H	H	AA	-
71	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	$CH_3S(O)_2-NH$	H	H	BA	-
72	$C_6H_5CH_2$	H	H	H	$CH_3S(O)_2-NH$	H	H	AA	-
73	$C_6H_5CH_2$	CH_3	H	H	H	H	H	AB	-

* ethandioatsalt (1:1)

Eksempel 23

En blanding af 3 dele (A^+,A^+)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bis-(methylen)bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] og 120 dele methanol hydrogeneredes ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 2 dele 10% palladium-på-trækul katalysator. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen frafiltreredes katalysatoren og filtratet inddampedes. Remanensen optoges i dichlormethan. Den organiske fase vaskedes med en 10% natriumhydroxidopløsning og med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen tørredes i vakuum ved 80°C, hvilket gav 1,2 dele (19%) (A^+,A^+)-α,α'-[iminobis-(methylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol], smp. 130,8°C, $[\alpha]_{589}$ = +121,50° (c = 1% CH_3OH) (forbindelse 74).

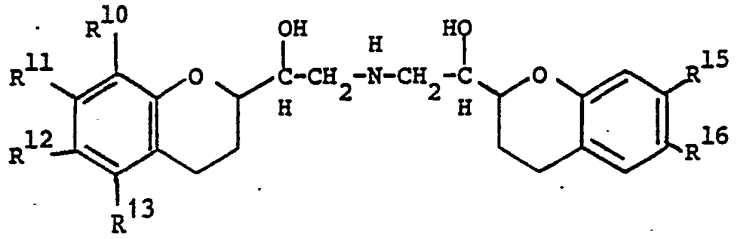


base

Forb. nr.	R^4	R^5	R^{12}	R^{16}	Isomerisk form	Smp. i °C	$[\alpha]_D$ (c = 1% i methanol)
75	H	H	H	H	BB	156.8	-
76	H	H	H	H	AB	148.1	-
77	H	H	H	H	AA	146.1	-
78	H	H	H	H	A^+B^+	-	+12.5761°
79*	H	H	H	H	A^+B^+	162.5	-
80	H	H	H	H	A^+B^-	165.0	-
81*	H	H	H	H	A^+B^-	162.8	-
82*	H	H	H	H	A^-B^+	160.3	-
83*	H	H	H	H	A^-B^-	163.4	-
84	H	H	F	F	AB	140.7	-
85	H	H	CH_3	CH_3	AB	139.8	-
86	CH_3	CH_3	H	H	AB	143.3	-

Forb. nr.	R^4	R^5	R^{12}	R^{16}	Isomerisk form	Smp. i °C	$[\alpha]_D$ (c = 1% i methanol)
87	H	H	F	F	AA	139.4	-
88	H	H	H	H	A^+A^-	159.0	-4.5963°
89	H	H	CH_3	H	AB	143.6	-
90	H	H	CH_3	H	AA	141.8	-
91	H	H	F	H	BA	138.2	-
92*	CH_3	H	H	H	AA	176.5	-
93	H	H	CH_3	H	BA	146.9	-
94	H	H	CH_3CONH	H	AB	175.5	-
95	H	H	CH_3CONH	H	BA	167.4	-
96	H	H	CH_3CONH	H	AA	172.1	-

* : ethanedioate salt (1:1)



base

Forb. nr.	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}	R^{15}	R^{16}	Isomerisk form	Smp. i °C
97	H	CH_3	H	H	H	H	AB	161,1
98	H	CH_3	H	H	H	H	AA	153,7
99	H	CH_3	H	H	H	H	BA	152,7
100	H	CH_3	H	H	CH_3	H	AB	168,3
101	H	CH_3	H	H	CH_3	H	BB	177,3
102	H	CH_3	H	H	CH_3	H	AA	168,3
103	H	CH_3	H	CH_3	H	H	AA	149,9
104	H	CH_3	H	CH_3	H	H	AB	165,8
105	H	CH_3	H	CH_3	H	H	BB	158,5

Forb. nr.	R^{10}	R^{11}	R^{12}	R^{13}	R^{15}	R^{16}	Isomerisk form	Smp. i °C
106	H	CH_3	H	CH_3	H	H	BA	166,3
107	H	H	H	H	H	H	A^-A^-	140,7
108	H	H	H	H	H	H	B^-B^+	173,0
109	H	H	H	H	H	H	B^-B^-	161,5
110	$-(CH_2)_4-$		H	H	H	H	AA	148,7
111	$-(CH_2)_4-$		H	H	H	H	BA	152,7
112**	H	H	CH_3	H	H	CH_3	AA	229,6
113**	H	H	CH_3	H	H	CH_3	BB	224,5
114	$-(CH_2)_4-$		H	H	$-(CH_2)_4-$		BB	180,2
115	$-(CH_2)_4-$		H	H	H	H	AB	152,5
116	$-(CH_2)_4-$		H	H	H	H	BB	121,7
117	H	H	$CH_3OC(O)$	H	H	H	AA	123,9
118	H	H	$CH_3OC(O)$	H	H	H	AB	151,4
119	H	H	$CH_3OC(O)$	H	H	H	BA	145,2
120	H	H	$CH_3OC(O)$	H	H	H	BB	148,5
121	$-CH=CH-CH=CH-$		H	H	H	H	AA	142,9
122	$-CH=CH-CH=CH-$		H	H	H	H	AB	145,5
123	$-CH=CH-CH=CH-$		H	H	H	H	BA	156,8
124	$-CH=CH-CH=CH-$		H	H	H	H	BB	147,8
125	H	H	CH_3O	H	H	H	AA	135,5
126	H	H	CH_3O	H	H	H	AB	133,2
127	H	H	CH_3O	H	H	H	BA	128,2
128	H	H	CH_3O	H	H	H	BB	133,9
129	H	H	H	H	H	H	B^+B^+	165,5
130**	H	H	HO	H	H	H	A^+A^+	238,7
131*	H	H	HO	H	H	H	AB	169,0
132***	H	H	HO	H	H	H	BA	201,8
133	H	H	HO	H	H	HO	AA	145,6
134	H	H	$CH_3S(O)_2NH$	H	H	H	BA	138,6
135	H	H	$CH_3S(O)_2NH$	H	H	H	AA	175,7

* ethandioatsalt (1:1)

** hydrochloridsalt

*** ethandioatsalt (1:1) monohydrat.

På lignende måde fremstilledes også:

(A,A)-α,α-(iminobismethylen)bis[2,3-dihydro-2-benzofuranmethanol], smp. 154,6°C (forbindelse 136),

(A,A)-α-[[acetyl[2-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)-2-hydroxyethyl]amino]methyl]-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol-acetat(ester), smp. 152,9°C (forbindelse 137),

(A,A)-α-[[[2-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)-2-hydroxyethyl]amino]methyl]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-methanol,ethandioat (1:1), smp. 178,8°C (forbindelse 138),

(A,A)-α,α'-(iminobismethylen)bis[3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-methanol]hydrochlorid,monohydrat, smp. 134,0°C (forbindelse 139), og

(A,B)-α-[[[2-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl)-2-hydroxyethyl]amino]methyl]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-1-benzopyran-2-methanol,ethandioat (1:1),monohydrat, smp. 166,1°C (forbindelse 140).

Eksempel 24

Til en omrørt opløsning af 7,9 dele (A,A)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bis(methylen)bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol], 5,8 dele pyridin og 157,5 dele methylbenzen sattes dråbevis en opløsning af 5,7 dele acetylchlorid i 54 dele methylbenzen. Efter endt tilsætning fortsattes omrøring i 4 timer ved tilbagesvalingstemperatur. Efter afkøling til stuetemperatur vaskedes det hele med vand. Det organiske lag tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi (HPLC) over silicagel under anvendelse af en blanding af dichlormethan og hexan (60:40 volumen) som eluent. Den første fraktion opsamledes og eluenten afdampedes, hvilket gav 3,4 dele (36,7%) (A,A)-α,α'-[[(phenylmethyl)imino]bis-(methylen)bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol]diacetat-(ester) som en remanens (forbindelse 141).

Forbindelse 25

Til en omrørt opløsning af 1 del (A^+,A^+)-α,α'-[iminobis(methylen)]bis(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol] i 16 dele 2-propanol sattes dråbevis 8 dele 2-propanol mættet med hydrogenbromid. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 0,8 dele (A^+,A^+)-α,α'-[iminobis(methylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-metha-

nol]hydrobromid, smp. 236,5°C, $[\alpha]_{589}$ = +114,53° (c = 1% CH_3OH) (forbindelse 142).

På lignende måde fremstilledes også:

(A^+,A^+)-α,α'-[iminobis(methylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol]hydrochlorid, smp. 219,4°C, $[\alpha]_{589}$ = +125,44° (c = 1% CH_3OH) (forbindelse 143).

Eksempel 26

De værdifulde β-adrenerge receptorblokerings-aktiviteter af forbindelserne med formel (I) belyses in vitro under anvendelse af marsvine højre atrium-testen og marsvine trachea ring-testen, som beskrives i det følgende.

1. Marsvine højre atrium (β_1)

Spontant slående højre atria dissekeredes ud fra marsvin (400 ± 50 g). En trekantet strimmel af atrium, herunder den sinoatriale knude, blev udskåret sammen med forreste vena cava. Venen fastgjordes til en muskelholder af glas og den modsatte atriale muskel forbandtes til en "Grass" isometrisk transducer. Atriet udspændtes ved optimal forbelastning i en 100 ml "Krebs-Henseleit" opløsning indeholdende 2 g/l glukose, ved 37,5°C og luftedes med 95% O_2 og 5% CO_2. Hjerterytme og sammentrækningskraft optoges ved hjælp af en "Grass FT03C" isometrisk transducer. Udgangssignaler forstærkedes af en isometrisk transducerforstærker (J.S.I.) via et cardiotachometer (J.S.I.) og optoges på en "Honeywell XYY'" optager.

Efter en stabiliseringsperiode på 45 minutter infuseredes isoprenalin i lineært forøgede doser i en periode på 7 minutter. Dette fremkaldte en dosis-afhængig forøgelse af hjerterytmen (a). Efter udvaskning af isoprenalin fulgte en stabiliseringsperiode på 15 minutter. Et lægemiddel sattes dernæst til badvæsken i 30 minutter. I løbet af denne inkubationsperiode bestemtes mulige direkte kronotrope og inotrope virkninger af lægemidlet. Efter dette fremstilledes en anden dosisresponskurve for isoprenalin ved infusion i løbet af 10 minutter (b). Hældningskoefficienten for hastighedsforøgelsen bestemtes grafisk for hver periode med isoprenalin-tilsætning og forholdet

b/a beregnedes. Baseret på opløsningsmiddeleksperimenter ansås et forhold på mindre end 0,70 som kriterium for inhibitorisk aktivitet. ED_{50}-værdier bestemtes grafisk.

2. Marsvine-trachealring (β_2)

Trachea dissekeredes ud fra marsvin (400 ± 50 g). Fire ringe, ca. 8 mm i bredden, blev dernæst udskåret fra hver trachea. Brusklignende dele af trachearingen monteredes horisontalt mellem to metalstænger, hvoraf den ene var forbundet til en organholder af glas og den anden stav var forbundet til en "Grass" isometrisk transducer. Idet en sådan teknik anvendes, udspændes den tracheale glatte muskel optimalt, dvs. midt imellem de bruskagtige dele. De fremstillede ringe udspændtes i et 100 ml organkammer fyldt med "Tyrode"-opløsning, holdtes ved 35°C og luftedes med 95% O_2 og 5% CO_2. Præparatet holdtes ved en spænding på 1,5 g gennem hele eksperimentet. Iagttagne spændingsændringer var således et udtryk for sammentrækning eller afslapning. Efter en stabiliseringsperiode på 30 minutter induceredes sammentrækning ved tilsætning af methacholin (1 µg/ml) til badet i en 10 minutters periode. Tilsætning af isoprenalin (0,08 µg/ml) i 4 minutter i nærværelse af methacholin inducerede en afslapning af den tracheale ring. Denne fremgangsmåde gentoges to gange før tilsætning af lægemidlet (t-33', t-19') og én gang 30 minutter efter tilsætning af lægemidlet. I løbet af inkubationsperioden måltes eventuelle direkte virkninger af lægemidlet. En 50% hæmning af det antagonist-inducerede respons anvendtes som kriterium for effektivitet og ED_{50}-værdier (med konfidens-intervaller) bestemtes ved probitanalyse.

Forholdet mellem ED_{50}-værdierne opnået i hhv. trachealring-testen (β_2) og i højre atrium-testen (β_1) kan betragtes som et indeks for cardioselektiviteten for testlægemidlet. Typiske resultater opnået i ovennævnte eksperimenter med et antal af forbindelserne med formel (I) gives i følgende tabel I.

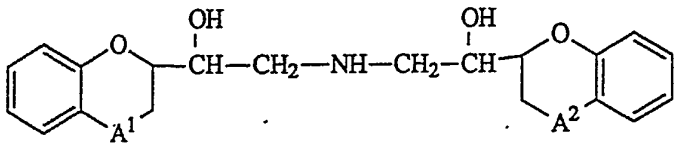
Tabel I

Forb. nr.	ED_{50} værdi i mg/l på marsvine-atrium ($ß_1$)	ED_{50} værdi i mg/l på marsvine-trachea ($ß_2$)	$ß_2/ß_1$
75	0,0013	2,8	2,154
76	0,00085	2,2	2,614
77	0,00054	2,2	4,074
79	0,00019	2,5	13,157
81	0,00016	0,63	3,938
82	0,0025	>2,5	>1,000
83	0,00046	>2,5	>5,435
84	0,00063	>10	>15,873
85	0,00023	1,3	5,652
86	0,0012	5,0	4,166
87	0,0025	>10	>4,000
74	0,00024	3,0	12,500
88	0,0025	⩾10	-
89	0,00043	8,9	20,698
90	0,0004	⩾10	⩾25,000
91	0,0008	5,0	6,250
92	0,0004	5,0	12,500
93	0,00016	2,2	13,750
94	⩾0,0025	-	-
95	0,00031	0,04	129
96	0,0013	0,14	108
97	0,00071	5,0	7,042
98	0,0025	6,0	2,400
99	0,00063	⩾10	⩾15,873
103	0,0025	>10	>4000
104	0,0013	>2,5	>1923
106	0,0025	>2,5	>1000
110	0,0025	-	-
113	0,0025	-	-
115	0,0025	-	-
51	0,0025	>0,63	>252
63	<0,04	-	-
10	0,04	-	-
130	0,00031	0,31	1000
133	0,00063	-	-
138	0,01	>10	>1000
135	0,063	-	-
140	⩽0,0025	-	-

Tabel II viser sammenligningsdata mellem referenceforbindelsen 1-(2,3,dihydro-1,4-benzodioxin-2S-yl)-5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2R-yl)-3-azapentan-1R,5S-diol (fra US patentskrift nr. 4.380.653) og forbindelse nr. 88 ifølge opfindelsen. Forbindelserne har samme stereokemi.

Tabel II

Sammenligningsdata



Forb.nr.	A^1	A^2	Stereokemi-form	Smp. i °C	β_1 ED_{50} i mg/l
ref.	O	O	meso	137,4	>0,0025 a)
88	CH_2	CH_2	A^+A^-(meso)	159,0	0,0025

a)
Referenceforbindelsen er inaktiv ved 2,5 µg/l, hvilket er ED_{50} dosen for forbindelser nr. 88.

Eksempel 27

De følgende formuleringer eksemplificerer typiske præparater i enhedsdosisform til normalisering af unormal hjerterytme, som er egnede til systemisk administrering til dyr og mennesker i overensstemmelse med den foreliggende opfindelse.

Orale dråber: Den følgende formulering tilvejebringer 50 l af en oral dråbeopløsning indeholdende 10 mg aktiv bestanddel (A.I.) per ml.

A.I.	500 g
2-hydroxypropionsyre	0,5 l
Natriumsaccharin	1750 g
Kakaosmagsstof	2,5 l
Renset vand	2,5 l
Polyethylenglycol op til	50 l

A.I. opløstes i 2-hydroxypropionsyren og 1,5 l polyethylenglycol ved 60-80°C. Efter afkøling til 30-40°C tilsattes 35 l polyethylenglycol og blandingen omrørtes godt. Dernæst tilsattes en opløsning af natriumsaccharinen i 2,5 l renset vand og under omrøring tilsattes kakaosmagsstoffet og polyethylenglycolen op til det ønskede volumen. Den resulterende opløsning fyldtes i egnede beholdere.

Injicerbar opløsning: Den følgende formulering tilvejebringer 20 l af en parenteral opløsning indeholdende 2 mg aktiv bestanddel per ml.

A.I.	40 g
2,3-dihydroxybutandisyre	20 g
Methyl-4-hydroxybenzoat	36 g
Propyl-4-hydroxybenzoat	4 g
Vand til injektion op til	20 l

Methyl- og propyl-4-hydroxybenzoaterne opløstes i ca. 10 l kogende vand til injektion. Efter afkøling til ca. 50°C tilsattes under omrøring 2,3-dihydroxybutandisyren og derefter A.I. Opløsningen afkøledes til stuetemperatur og der tilsattes vand for injektion til det ønskede volumen. Opløsningen steriliseredes ved filtrering (U.S.P. XVII p. 811) og fyldtes i sterile beholdere.

Oral opløsning: Den følgende formulering tilvejebringer 20 l af en oral opløsning indeholdende 5 mg aktiv bestanddel per teskefuld (5 ml).

A.I.	20 g
2,3-dihydroxybutandisyre	10 g
Natriumsaccharin	40 g
1,2,3-propantriol	12 l
Sorbitolopløsning 70%	3 l
Methyl-4-hydroxybenzoat	9 g
Propyl-4-hydroxybenzoat	1 g
Hindbæressens	2 ml
Stikkelsbæressens	2 ml
Renset vand op til	20 l

Methyl- og propyl-4-hydroxybenzoaterne opløstes i 4 l kogende renset vand. I 3 l af denne opløsning opløstes først 2,3-dihydroxybutandisyren og derefter A.I. Den sidstnævnte opløsning blandedes med den

resterende del af den førstnævnte opløsning og 1,2,3,-propantriolen og sorbitolopløsningen tilsattes. Natriumsaccharinen opløstes i 0,5 l vand og hindbær- og stikkelbæressenserne tilsattes. Den sidstnævnte opløsning blandedes med den førstnævnte, vand tilsattes op til det ønskede volumen og den resulterende opløsning fyldtes i egnede beholdere.

Film-overtrukne tabletter: 10.000 sammenpressede tabletter, som hver indeholdt 10 mg aktiv bestanddel, fremstilledes ud fra følgende formulering:

Tabletkerne:	
A.I.	100 g
Laktose	570 g
Stivelse	200 g
Polyvinylpyrrolidon ("Kollidon K90")	10 g
Mikrokrystallinsk cellulose ("Avicel")	100 g
Natriumdodecylsulfat	5 g
Hydrogeneret vegetabilsk olie ("Sterotex")	15 g
Overtræk:	
Methylcellulose ("Methocel 60 HG")	10 g
Ethylcellulose ("Ethocel 22 cps")	5 g
1,2,3-propantriol	2,5 ml
Polyethylenglycol 6000	10 g
Koncentreret farvesuspension ("Opaspray K-1-2109")	30 ml
Polyvinylpyrrolidon ("Povidone")	5 g
Magnesiumoctadecanoat	2,5 g

Fremstilling af tabletkerne: En blanding af A.I., laktosen og stivelsen blandedes godt og befugtedes dernæst med en opløsning af natriumdodecylsulfatet og polyvinylpyrrolidinen i ca. 200 ml vand. Det fugtige pulver sigtedes, tørredes og sigtedes igen. Dernæst tilsattes den mikrokrystallinske cellulose og den hydrogenerede vegetabilske olie. Det hele blandedes godt og pressedes til tabletter.

Overtræk: Til en opløsning af methylcellulosen i 75 ml denatureret ethanol sattes en opløsning af ethylcellulosen i 150 ml dichlormethan. Dernæst tilsattes 75 ml dichlormethan og 1,2,3-propantriol. Polyethylenglycolen smeltedes og opløstes i 75 ml dichlormethan. Den sidstnævnte opløsning sattes til den førstnævnte og dernæst tilsat-

tes magnesiumoctadecanoatet, polyvinylpyrrolidonen og den koncentrerede farvesuspension og det hele homogeniseredes.

Tabletkernerne blev overtrukket med den således opnåede blanding i et overtrækningsapparat.

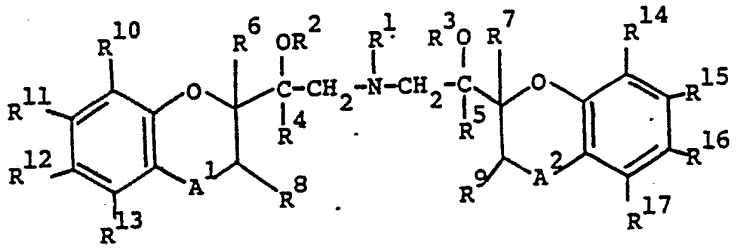
Suppositoerier: 100 suppositorier, som hver indeholdt 3 mg aktiv bestanddel, fremstilledes ud fra følgende formuleringer:

A.I.	0,3 g
2,3-dihydroxybutandisyre	3 g
Polyethylenglycol 400	25 ml
Overfladeaktivt middel ("Span")	12 g
Triglycerider ("Witepsol 555") op til	300 g

A.I. opløstes i en opløsning af 2,3-dihydroxybutandisyren i polyethylenglycol 400. Det overfladeaktive middel og triglyceriderne smeltedes sammen. Den sidstnævnte blanding blandedes godt med den førstnævnte opløsning. Den således opnåede blanding hældtes i forme ved en temperatur på 37-38°C til dannelse af 100 suppositorier.

PATENTKRAV

1. 2,2'-iminobisethanolderivater med formlen



(I),

hvori R^1 er hydrogen, C_{1-6}alkyl, aryl-C_{1-6}alkyl eller C_{1-6}alkylcarbonyl,

R^2 og R^3 uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-12}alkylcarbonyl eller arylcarbonyl,

R^4, R^5, R^6 og R^7 uafhængigt af hinanden er hydrogen eller C_{1-6}alkyl,

A^1 og A^2 uafhængigt af hinanden er en direkte binding eller $-CH_2-$,

R^8 og R^9 er hydrogen, og

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkyloxy, C_{2-6}alkenylmethoxy, C_{1-6}alkylthio, trifluormethyl, hydroxy, cyano, arylC_{1-6}alkyloxy, C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl eller en gruppe med formlen

$$-C_sH_{2s}-(NH)_p-X-(Y)_q-L \qquad (a)$$

hvori s er 0 eller et heltal fra 1 til 6,

p og q uafhængigt af hinanden er 0 eller heltallet 1,

X er >C=O, >C=S eller $-S(=O)_2-$,

Y er NH eller O, og

L er C_{1-6}alkyl eller to vicinale grupper blandt R^{10}, R^{11}, R^{12} og R^{13} og/eller blandt R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} kan fuldende en aromatisk eller alicyklisk ring,

under forudsætning af, at ikke mere end to grupper blandt R^{10}, R^{11}, R^{12} og R^{13} og/eller blandt R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} er en gruppe med formel (a),

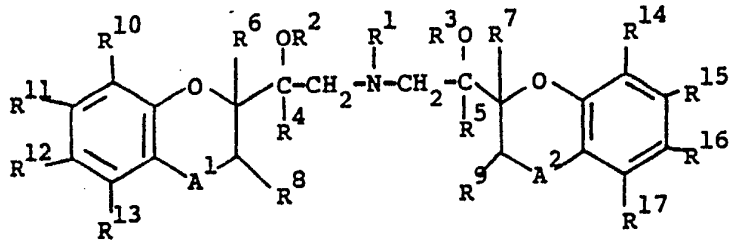
og hvori aryl som anvendt i de ovennævnte definitioner er phenyl, som eventuelt er substitueret med op til tre substituenter, der uafhængigt af hinanden er udvalgt fra gruppen bestående af halogen, lavere alkyl, lavere alkyloxy, lavere alkylthio, trifluormethyl, nitro og amino,

samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk

isomere former deraf.

2. α,α'-[iminobis(methylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol], et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt eller en stereokemisk isomer form deraf.

3. Farmaceutisk præparat til behandling og/eller forebyggelse af forstyrrelser i det koronare vaskuløse system i patienter, som lider af samme, KENDETEGNET ved, at det indeholder en farmaceutisk acceptabel inert bærer og en farmaceutisk virksom mængde af en forbindelse med formel



(I),

hvori R^1 er hydrogen, C_{1-6}alkyl, aryl-C_{1-6}alkyl eller C_{1-6}alkylcarbonyl,

R^2 og R^3 uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-12}alkylcarbonyl eller arylcarbonyl,

R^4, R^5, R^6 og R^7 uafhængigt af hinanden er hydrogen eller C_{1-6}alkyl,

A^1 og A^2 uafhængigt af hinanden er en direkte binding eller $-CH_2-$,

R^8 og R^9 er hydrogen, og

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkyloxy, C_{2-6}alkenylmethoxy, C_{1-6}alkylthio, trifluormethyl, hydroxy, cyano, arylC_{1-6}alkyloxy, C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl eller en gruppe med formlen

$$-C_sH_{2s}-(NH)_p-X-(Y)_q-L \qquad (a)$$

hvori s er 0 eller et heltal fra 1 til 6,

p og q uafhængigt af hinanden er 0 eller heltallet 1,

X er >C=O, >C=S eller $-S(=O)_2-$,

Y er NH eller O, og

L er C_{1-6}alkyl eller to vicinale grupper blandt R^{10}, R^{11}, R^{12} og R^{13} og/eller blandt R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} kan fuldende en aromatisk eller alicyklisk ring,

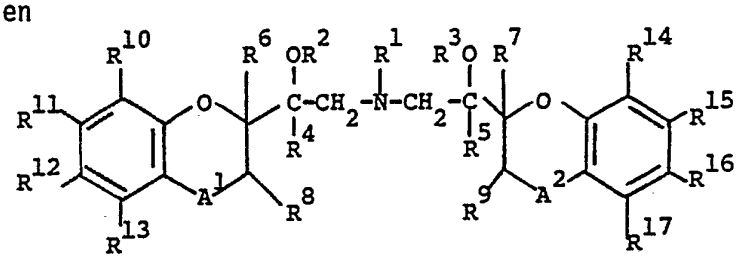
under forudsætning af, at ikke mere end to grupper blandt R^{10}, R^{11}, R^{12} og R^{13} og/eller blandt R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} er en gruppe med formel (a),

og hvori aryl som anvendt i de ovennævnte definitioner er phenyl, som eventuelt er substitueret med op til tre substituenter, der uafhængigt af hinanden er udvalgt fra gruppen bestående af halogen, lavere alkyl, lavere alkyloxy, lavere alkylthio, trifluormethyl, nitro og amino,

samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf.

4. Farmaceutisk præparat til behandling og/eller forebyggelse af forstyrrelser i det koronare vaskuløse system i patienter, som lider af samme, KENDETEGNET ved, at det indeholder en farmaceutisk acceptabel inert bærer og en farmaceutisk virksom mængde af α,α'-[iminobis-(methylen)]bis[3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol], et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt eller en stereokemisk isomer form deraf.

5. Fremgangsmåde til fremstilling af 2,2'-iminobisethanolderivater med formlen



(I),

hvori R^1 er hydrogen, C_{1-6}alkyl, aryl-C_{1-6}alkyl eller C_{1-6}alkylcarbonyl,

R^2 og R^3 uafhængigt af hinanden er hydrogen, C_{1-12}alkylcarbonyl eller arylcarbonyl,

R^4, R^5, R^6 og R^7 uafhængigt af hinanden er hydrogen eller C_{1-6}alkyl,

A^1 og A^2 uafhængigt af hinanden er en direkte binding eller $-CH_2-$,

R^8 og R^9 er hydrogen, og

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{1-6}alkyloxy, C_{2-6}alkenylmethoxy, C_{1-6}alkylthio, trifluormethyl, hydroxy, cyano, arylC_{1-6}alkyloxy, C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl eller en gruppe med formlen

$$-C_sH_{2s}-(NH)_p-X-(Y)_q-L \qquad (a)$$

hvori s er 0 eller et heltal fra 1 til 6,

p og q uafhængigt af hinanden er 0 eller heltallet 1,

X er >C=O, >C=S eller $-S(=O)_2-$,

Y er NH eller O, og

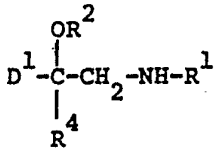
L er C_{1-6}alkyl eller to vicinale grupper blandt R^{10}, R^{11}, R^{12} og R^{13} og/eller blandt R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} kan fuldende en aromatisk eller alicyklisk ring,

under forudsætning af, at ikke mere end to grupper blandt R^{10}, R^{11}, R^{12} og R^{13} og/eller blandt R^{14}, R^{15}, R^{16} og R^{17} er en gruppe med formel (a),

og hvori aryl som anvendt i de ovennævnte definitioner er phenyl, som eventuelt er substitueret med op til tre substituenter, der uafhængigt af hinanden er udvalgt fra gruppen bestående af halogen, lavere alkyl, lavere alkyloxy, lavere alkylthio, trifluormethyl, nitro og amino,

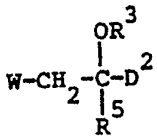
samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf, KENDETEGNET ved, at man

1) N-alkylerer en amin med formlen



(II-a)

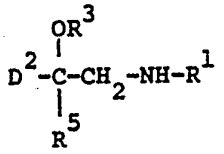
med et reagens med formlen



(III-a)

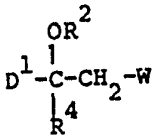
i et passende reaktionsinert medium, eller

2) N-alkylerer en amin med formlen



(II-b)

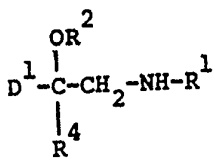
med et reagens med formlen



(III-b)

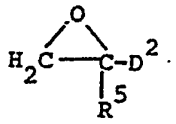
i et passende reaktionsinert medium, eller

3) N-alkylerer en amin med formlen



(II-a)

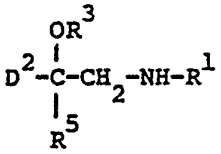
med en oxiran med formlen



(III-a-1)

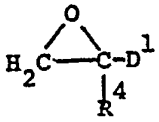
i et passende reaktionsinert medium, til fremstilling af en forbindelse med formel (I), hvori R^3 er hydrogen, eller

4) N-alkylerer en amin med formlen



(II-b)

med en oxiran med formlen

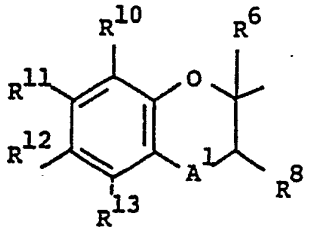


(III-b-1)

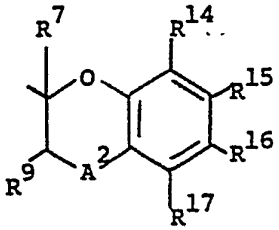
i et passende reaktionsinert medium, til fremstilling af en forbindelse med formel (I), hvori R^2 er hydrogen, og

eventuelt omdanner en forbindelse med formel (I) til en terapeutisk aktiv non-toxisk syreadditionssaltform ved behandling med en passende base, eller omvendt omdanner syreadditionssaltet til den frie baseform med alkali og/eller fremstiller sterokemisk isomere former deraf,

idet i de ovennævnte formler D^1 betegner en gruppe med formlen



D^2 betegner en gruppe med formlen



og W betegner en passende reaktiv fraspaltelig gruppe som fx. halogen, fx. chlor, brom eller iod, eller en sulfonyloxygruppe, fx. methylsulfonyloxy eller 4-methylphenylsulfonyloxy.