



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8103403**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **7-Gesubstitueerde benzopyranen en werkwijze voor de bereiding daarvan.**
- ⑤1 Int.Cl³.: C07D 311/04, A61K31/35, C07D 521/00.
- ⑦1 Aanvrager: Chinoi Gyogyszerh és Vegyészeti Termékek Gyara Rt. te Boedapest.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8103403.
- ②2 Ingediend 17 juli 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 16 december 1980.
- ③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 300180 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 16 juli 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

7-Gesubstitueerde benzopyranen en werkwijze voor de bereiding daarvan.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe 7-gesubstitueerde benzopyranen en een werkwijze voor de bereiding daarvan. Meer in het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op nieuwe 7-gesubstitueerde benzopyraanderivaten met formule 1, waarin

5 R_1 en R_2 waterstof, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, hydroxy-alkyl, alkenyl, cycloalkyl, fenylalkyl of dialkoxyfenylalkylgroep zijn, of R_1 en R_2 samen met het stikstofatoom een heterocyclische ring vormen, R_3 waterstof, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een fenylgroep is, R_4 waterstof is, R_5 waterstof of een fenyl-

10 groep is, of R_4 en R_5 samen een bindingselektronenpaar vormen tussen het tweede en derde koolstofatoom van de benzopyraanring, R_6 en R_7 waterstof zijn of samen een zuurstofatoom vertegenwoordigen, en n gelijk is aan 1 of 2, vooropgesteld, dat de pyraanring slechts één alkyl of fenylsubstituent mag bevatten, alsmede fysiologisch

15 aanvaardbare additiezouten daarvan. De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding zijn bruikbaar gebleken voor de behandeling van hartaandoeningen.

Zouten van verbindingen met formule 1 zijn in het bijzonder zuuradditiezouten; dergelijke zouten kunnen bestaan

20 uit farmaceutisch aanvaardbare, niet giftige zouten, gevormd met anorganische zuren, zoals bijvoorbeeld zoutzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur of fosforzuur, of met geschikte organische zuren, in het bijzonder met carbonzuren en sulfonzuren, bijvoorbeeld met azijnzuur, barnsteen-
zuur, glycolzuur, melkzuur, wijnsteen-
25 citroenzuur, ascorbinezuur, maleïnezuur, benzoëzuur, tolueensulfon-
zuur, of quaternaire ammoniumzouten, die gevormd worden met ver-
bindingen met de formule R_8X , waarin R_8 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, liefst een methylgroep, en X bij voorkeur staat voor halogeen, een sulfaat of fosfaatgroep.

30 Verbindingen met formule 1 kunnen worden gebruikt voor therapeutische doeleinden in optisch actieve en ook in

racemische vorm; beide vormen vallen binnen het kader van de uitvinding.

Het is bekend dat verschillende typen aryloxypropanolaminen gebruikt kunnen worden voor de behandeling van hartaandoeningen, in hoofdzaak voor het genezen van hartarrhythmie, angina pectoris en hypertensie. Gewoonlijk wordt verondersteld dat de therapeutische werking van de verbindingen veroorzaakt wordt door hun β -adrenerg receptor blokkerende werking.

Oxypropanolamine-stukken in deze therapeutisch werkzame verbindingen zijn vrijwel altijd identiek, waarbij de aminegroep gewoonlijk gesubstitueerd is door een vertakte alkylgroep, gewoonlijk door een isopropyl of een tert.butylgroep, en de beste therapeutische werking wordt verkregen door de arylkernen te variëren. De α -naftylgroep en fenylgroepen die gesubstitueerd zijn door verschillende substituenten zijn goed bruikbare arylgroepen gebleken. Bovendien is het bekend, dat verschillende oxypropanolaminederivaten die een andere substituent, in het bijzonder een gecondenseerde heterocyclische ring, bevatten in plaats van de fenyl of naftylgroep, ook een gunstige werking vertonen in cardiotherapie. Ofschoon deze laatste groep ook enkele oxypropanolaminen omvat die gesubstitueerd zijn door een zuurstof-bevattende heterocyclische ring, is geen 7-gesubstitueerd benzopyran met formule 1 bekend, dat gunstige cardiotherapeutische werking bezit, terwijl bovendien van benzopyranen met formule 2, waarin R_8 een methyl of fenylgroep is, ten stelligste is verklaard dat deze geen enkele cardiotherapeutische werking bezitten, ofschoon dit te verwachten was wegens hun zeer overeenkomstige structuur met de verbindingen met formule 1. [J. Med. Chem., 15, 868, (1972)].

Op grond van het bovenstaande kan de conclusie worden getrokken, dat het uit het oogpunt van doelmatigheid behalve de amino-alcoholgroep de structuur van de heterocyclische ring ook een beslissende rol speelt.

Er is nu gevonden, dat 7-gesubstitueerde benzopyranen met formule 1 en farmaceutisch aanvaardbare additie-zouten daarvan verschillende zeer gunstige therapeutische eigenschappen

bezitten, in hoofdzaak voor de cardiotherapie, afhankelijk van de substituenten in de pyraanring en het aantal koolstofatomen van de alkanolaminegroep; derhalve kunnen deze verbindingen worden gebruikt bij de therapie voor de mens, in het bijzonder voor de behandeling of profylaxe van coronaire aandoeningen, voor de behandeling van hartarrhythmieën, voor het onderdrukken van de spanning van gladde spieren en voor het verlagen van de bloeddruk.

Verbindingen met formule 1a vormen een bijzondere groep verbindingen met formule 1 en bezitten zeer gunstige farmacologische eigenschappen, namelijk anti-arrhythmische, anti-anginale en bloeddruk verlagende werking volgens de daarmede uitgevoerde proeven. In formule 1a hebben R_1 en R_2 de bovenstaande betekenis en R_1 is bij voorkeur een vertakte alkyl of cycloalkylgroep en R_2 waterstof. Bijvoorbeeld onderdrukt 4-cyclohexylamino-1-(2-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)butaan-2-ol bij toediening aan ratten langs de i.v. gemeten $LD_{50/10}$ dosis arrhythmie die veroorzaakt is door 30 $\mu\text{g/kg/i.v.}$ aconitine. Het ondervangt ventriculo tachycardie veroorzaakt door Strophantine bij verdoofde katten gedurende een lange tijdsduur (19 min.), verhoogt de ventriculo vibratiedrempel bij verdoofde katten met geopende borstholte aanmerkelijk en heeft een sterkere werking dan propranolol.

Volgens elektrofysiologische onderzoeken is de invloed van de bovengenoemde verbinding in een concentratie van 5×10^{-5} mol op de effectieve refractorperiode bij geïsoleerde linker hartboezem van een guinees biggetje sterker met bijna een orde van grootte dan die van practolol, en is bijna net zo sterk als de werking van propranolol. Anti-isoproterenol werking van de verbinding is matig. Er is een anti-isoproterenol werking bij geïsoleerde linker hartboezem van een guinees biggetje in een concentratie van 5×10^{-5} mol, terwijl een dergelijke werking in trachea preparaten alleen maar kan worden verkregen in een concentratie van 10^{-4} mol. Uit proeven van de concentratiekrommen blijkt, dat de anti-isoproterenol werking niet van concurrerend karakter is, zodat verbindingen met formule 1a volgens de uitvinding ondanks hun sterke anti-arrhythmische werking niet beschouwd

kunnen worden als een β -receptor blokkeringsmiddel.

Uit farmaceutisch oogpunt is de sterke anti-anginale werking van de verbindingen met formule 1a zeer belangrijk. Het 4-cyclohexylamino-1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)butaan-2-ol in een dosis van $LD_{50/40}$ doet de toename van de T-golf in het elektrocardiogram van konijnen die met urethaan verdoofd zijn, nagenoeg volledig verdwijnen, wanneer deze toename is veroorzaakt door 0,5 E/kg ornithine-vasopressine. Deze werking overtreft de werking van propranolol aanmerkelijk.

Het is gunstig, dat naast hun belangrijk arrhythmische en anti-anginale werking verbindingen met formule 1a de bloeddruk en hartfrequentie van verdoofde katten slechts in geringe mate verlagen, zodat ze geen hart-verzwakkende werking bezitten.

Propanolaminen met formule 1b vormen een andere bijzonder ondergroep van verbindingen met formule 1. In formule 1b hebben R_1 en R_2 de bovenstaande betekenis. Deze verbindingen bezitten ook zeer gunstige farmaceutische werkingen, die echter afwijken van de werkingen van butanolaminen met formule 1a. Het 3-isopropylamino-1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan-2-ol dat i.v. of langs enterische weg aan konijnen is toegediend, veroorzaakt significante en langdurige verlaging van de bloeddruk zonder invloed te hebben op de hartfrequentie, het volume van de ademhaling en de frequentie van het ademen. Een 10 μ g/0,1 ml dosis verhoogt de coronaire doorstroming in ratte Langendorff-hart.

Verbindingen met formule 1c, waarin R_1 , R_2 en n de bovenstaande betekenis hebben vormen ook een bijzondere ondergroep van verbindingen met formule 1 en bezitten nadere gunstige therapeutische werkingen; hun bloeddruk verlagende werking is uitzonderlijk sterk. Zo veroorzaakt 3-propylamino-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan-2-ol ook in een $LC_{50/320}$ mg/kg i.v. dosis een bloeddruk verlaging van 33,5 % bij verdoofde katten (LD_{50} = 66 mg/kg i.v. bij muizen).

Verbindingen met formule 1d, waarin R_3 de

bovenstaande betekenis heeft, maar geen waterstof is, en R_1 , R_2 en n de bovenstaande betekenissen hebben, vormen een bijzondere ondergroep van de verbindingen met formule 1 en bezitten gunstige therapeutische eigenschappen; ze vertonen significante anti-isoproterenol eigenschappen, zodat ze gebruikt kunnen worden bij de therapie als β -adrenerg receptor blokkerende middelen. Van de verbindingen met formule 1d is 1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-cyclohexylaminopropaan-2-ol bijzonder gunstig, omdat in een $LD_{50/10}$ i.v. dosis deze bloeddruk verlagende en hartfrequentie verhogende werking, bij katten veroorzaakt door 2 mg/kg i.v. toegediend isoproterenol, in sterke mate verhindert.

Verbindingen met formule 1e, waarin R_1 en R_2 de bovenstaande betekenis hebben, R_3 de bovenstaande betekenis heeft maar geen fenylgroep is, vormen een bijzondere ondergroep van verbindingen met formule 1 en bezitten verdere gunstige therapeutische werkingen.

Deze verbindingen wijzigen in een $LD_{50/10}$ i.v. dosis de bij ratten door toediening van 30 μ g/kg i.v. aconithine veroorzaakte arrhythmie op significante wijze en verder verlagen ze de bloeddruk verlaging en de toename van de hartfrequentie, veroorzaakt door isoproterenol. 1-(2-Methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-ol heeft bijzonder gunstige therapeutische werkingen; in een $LD_{50/20}$ i.v. dosis verlaagt het de bloeddruk van verdoofde katten in sterke mate (met 50,2 %); zonder een significante invloed te hebben op de hartfrequentie. Bovendien is deze verbinding een spasmolytisch middel met parasymphatholytische werking en rechtstreekse werking op gestreepte spier van konijne-iliüm, en is ook werkzaam tegen krampen veroorzaakt in rattedarmen door acetylcholine of bariümchloride.

Nieuwe verbindingen met formule 1 kunnen worden bereid met op zichzelf bekende methoden als hieronder beschreven:

a) een verbinding met formule 3, waarin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 en R_7 de bovenstaande betekenis hebben en Z een groep is met formule 12 of formule 13, waarin n de bovenstaande betekenis heeft, hlg staat voor halogeen, bij voorkeur chloor of broom,

wordt tot reactie gebracht met een amine met de formule R_1R_2NH , waarin R_1 en R_2 de bovenstaande betekenis hebben, of

b) voor de bereiding van een verbinding met formule 1, waarin R_1 en R_2 waterstof zijn, kan de bovengenoemde werkwijze ook worden uitgevoerd met dicarbonzuurimiden, liefst met barnsteenzuurimide of met ftaalzuurimide in plaats van ammoniak, waarbij de gevormde N-gesubstitueerde imiden worden ontleed op opzichzelf bekende wijze door hydrolyse, in het geval van ftaalimide liefst met hydrazine.

De reacties a) en b) worden bij voorkeur uitgevoerd in een organisch oplosmiddel of een water-bevattend organisch oplosmiddel, of in een mengsel van organische oplosmiddelen, bij voorkeur alcoholen, liefst in ethanol.

De reactietemperatuur wordt in het traject van $10-100^{\circ}C$, bij voorkeur $50-90^{\circ}C$ gehouden. De reactieduur ligt in het traject van 0,2-20 uur afhankelijk van de reactietemperatuur; in het algemeen is een reactieduur van 2-4 uur bij $60-85^{\circ}C$ het geschiktst.

c) Een verbinding met formule 4, die een bijzondere ondergroep vormt van de verbindingen met formule 1, waarin R_3 , R_4 , R_5 , R_7 en n de bovenstaande betekenis hebben, wordt tot reactie gebracht met een carbonylverbinding met formule 5, waarin R_9 waterstof of een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen is, R_{10} een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een fenylalkyl, dimethoxyfenyl of fenylgroep is, of R_9 en R_{10} samen met het carbonylkoolstofatoom ook een 5-7-ring kunnen vormen, waarbij de reactie geschiedt onder gelijktijdige vorming van water, waarna de gevormde Schiff-base met formule 6, waarin de R-substituenten en n de bovenstaande betekenis hebben, gereduceerd wordt. De condensatiereactie wordt tot stand gebracht hetzij zonder oplosmiddel, door tritureren van de reactiedeelnemers in een smelt, of door gebruik van een organisch oplosmiddel of een verdunningsmiddel, bij voorkeur onder verwarmen, wanneer verbindingen met formule 6 worden gevormd.

Reductie van verbindingen met formule 6 kan geschieden door katalytisch hydrogenen, bij voorkeur met een

platina, palladium of Raney-nikkel katalysator in een oplosmiddel, bij voorkeur in ethanol. Reductie van verbindingen met formule 6 geschiedt bij voorkeur door gebruik van een chemisch reductiemiddel, liefst door gebruik van natriumtetrahydroboraat.

5 De natriumtetrahydroboraatreductie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een alcohol, liefst in methanol in aanwezigheid van slechts een geringe hoeveelheid water, bij een temperatuur van 0-40° C. Een zeer geschikte uitvoeringsvorm van de werkwijze c) bestaat uit het uitvoeren van de condensatie en de reductie in één trap, zonder isoleren van de als tussenprodukt gevormde Schiff-base met formule 6. In dat geval worden primaire aminen met formule 4 en carbonylverbindingen met formule 5 tot reactie gebracht in een oplosmiddel en/of verdunningsmiddel, bij voorkeur in ethanol, al dan niet onder verwarmen, waarna het mengsel wordt onderworpen aan reductie. De reductieve condensatie wordt liefst uitgevoerd door katalytisch hydrogenen in ethanol in aanwezigheid van een palladium/koolstof katalysator.

Volgens een andere uitvoeringsvorm van de werkwijze volgens de uitvinding worden aminen met formule 4 en carbonylverbindingen met formule 5 geschud of geroerd in een waterstof-atmosfeer samen met de katalysator en het oplosmiddel, zodat de reductieve condensatie in één technologische trap wordt uitgevoerd.

d) Een verbinding met formule 7, waarin R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 en n de bovenstaande betekenis hebben, R_{11} een hydrogeneerbare groep is, bij voorkeur een benzylgroep, wordt gehydrogeneerd. Het hydrogenen geschiedt bij voorkeur door katalytisch hydrogenen, bijvoorbeeld met platina of palladium/koolstof katalysator, of in een verdunningsmiddel, liefst in ethanol. Met de hierboven beschreven werkwijze kan een bijzondere ondergroep van verbindingen met formule 1 worden verkregen, waarin R_2 waterstof is.

e) Een fenolderivaat met formule 8, waarin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 en R_7 de bovenstaande betekenis hebben, wordt tot reactie gebracht met hetzij een amine met formule 9, waarin R_1 , R_2 en n de bovenstaande betekenis hebben, of met een amine met de

formule 10, waarin X halogeen is, bij voorkeur chloor of broom, en R_1 , R_2 en n de bovenstaande betekenis hebben. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een organisch oplosmiddel of verdunningsmiddel. In het geval dat fenolderivaten met formule 8 tot reactie
5 worden gebracht met een halogeenderivaat met formule 10, wordt de reactie bij voorkeur uitgevoerd in aanwezigheid van een zuuracceptor. Als een zuuracceptor wordt bij voorkeur een anorganische of een organische base gebruikt, liefst een alkalihydroxyde, een alkalialkanolaat of een alkalicarbonaat. Liefst worden eerst de
10 alkalizouten van fenolen met formule 8 gevormd en worden deze zouten als uitgangsmateriaal gebruikt, in welk geval geen zuuracceptor nodig is. In het geval dat de halogeenverbindingen met formule 10 gebruikt worden als uitgangsmateriaal kan de reactie geschieden via de epoxyverbindingen met formule 9.

15 f) Een verbinding met formule 3, waarin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 en R_7 de bovenstaande betekenis hebben, Z een groep $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ is, wordt tot reactie gebracht met een metaalcyanide, bij voorkeur met kaliumcyanide of natriumcyanide, in een oplosmiddel als medium, bij voorkeur in een water-alcohol oplosmiddel, waarna
20 het aldus gevormde nitrile met formule 11, waarin de R-substituenten de bovenstaande betekenis hebben, wordt gereduceerd; verbindingen met formule 4, die een bijzondere ondergroep vormen van de verbindingen met formule 1, waarin n gelijk is aan 2 en de R-substituenten de bovenstaande betekenis hebben, worden verkregen.
25 Als reductiemiddel kunnen chemische reductiemiddelen, bij voorkeur lithiumtetrahydroaluminaat in etherische oplossing, of katalytisch geactiveerde waterstof, worden gebruikt. Deze laatste wordt bij voorkeur toegepast in een ethanol- of methanol-bevattend medium dat verzadigd is met ammoniak, in aanwezigheid van een Raney-Ni
30 katalysator waarbij een waterstof overdruk wordt aangehouden van $10-15 \times 10^3$ Pa. Een groep verbindingen met formule 3, die dienen als uitgangsmateriaal voor de bereiding van verbindingen met formule 1, kan als volgt worden bereid. Fenolen met formule 8 worden tot reactie gebracht met 1-chloor-2,3-epoxypropaan onder verwarmen,
35 bij voorkeur in aanwezigheid van een weinig pyridine; 3-chloor-

3-hydroxypropylderivaten met formule 3 worden verkregen (in formule 3 is Z een $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ groep). In het geval dat deze produkten behandeld worden met een reagens dat in staat is om HCl te verwijderen, bij voorkeur met een anorganisch basisch reagens, liefst met natriumcarbonaat, of met de overmaat 1-chloor-2,3-epoxypropan, worden de overeenkomstige 2,3-epoxypropylderivaten verkregen (Z in formule 3 is een groep met formule 12). Een andere groep verbindingen met formule 3 kan worden bereid door een verbinding met formule 8 te laten reageren met 1,4-dichloorbutaan-2-ol, bij voorkeur in een sterk alkalisch medium, bij een temperatuur van $60-65^{\circ}\text{C}$, in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid van een quaternair ammoniumzout. Als alkalisch medium wordt liefst een waterige kaliumhydroxyde-oplossing gebruikt, als een quaternair zout wordt het liefst tetrabutylammoniumbisulfaat gebruikt. De toepassing van een inerte atmosfeer begunstigt de reactie; de overeenkomstige 4-chloor-2-hydroxybutylderivaten (Z in formule 3 is een $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ groep) worden in goede opbrengst gevormd. Deze laatste groep verbindingen met formule 3 kan ook worden bereid door een fenol met formule 8 te laten reageren met 1-chloor-3,4-epoxybutaan onder verwarmen, bij voorkeur in aanwezigheid van een weinig pyridine; 4-chloor-2-hydroxybutylderivaten met formule 3 worden verkregen (Z in formule 3 is een groep $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ groep).

De nieuwe verbindingen met formule 1 kunnen in farmaceutische preparaten worden gebruikt, liefst door geschikt formuleren. Deze preparaten bevatten het werkzame bestanddeel in een werkzame hoeveelheid, desgewenst samen met anorganische of organische vaste of vloeibare farmaceutisch aanvaardbare dragers. De farmaceutische preparaten kunnen enteraal of parenteraal worden toegediend. Gunstige formuleringvormen zijn tabletten of capsules, die het actieve bestanddeel en een verdunningsmiddel bevatten, bijvoorbeeld lactose, dextrose, saccharose, mannitol, sorbitol, cellulose of derivaten van deze verbindingen of glycine en/of een smeermiddel, bijvoorbeeld diatomeënaarde, talk, stearinezuur of zouten daarvan of polyethyleenglycol, en/of een bindmiddel, bij-

voorbeeld silicaten, zetmeel, of derivaten daarvan, gelatine, methylcellulose en/of vulstoffen, schuimvormende mengsels, kleurbestanddelen, smaakbestanddelen. De farmacologisch werkzame nieuwe verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook worden gebruikt in de vorm van parenteraal toedienbare preparaten of infuusoplossingen. Deze farmaceutische preparaten, die ook andere farmacologisch werkzame bestanddelen desgewenst kunnen bevatten, kunnen volgens opzichzelf bekende methoden worden bereid, bijvoorbeeld door toepassing van de gebruikelijke meng-, granulerings-, tabletterings-, oplossings- of lyofiliseringstechnieken. De preparaten bevatten 0,2-100 %, in het bijzonder 1-50 % werkzaam bestanddeel. De dosering hangt af van verschillende factoren, bijvoorbeeld de wijze van toediening, de leeftijd en/of de toestand van de te behandelen patiënt. De dagelijkse orale dosis bedraagt 0,1-0,2 g voor een patiënt met een gewicht van 70 kg.

De onderstaande voorbeelden dienen ter nadere toelichting van de uitvinding.

1. Bereidingsvoorbeelden.

Voorbeeld I

a) Een mengsel van 6,64 g 1-chloor-4-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol en 3,7 cm³ cyclohexylamine werd 3 uur op 95° C gehouden. Het mengsel werd opgelost in 10 cm³ methanol, waaraan 6 cm³ methanol dat verzadigd was met zoutzuur, werd toegevoegd, waarna de oplossing werd ingedampt. Het residu werd opgelost in 40 cm³ benzeen, de benzeenoplossing werd geëxtraheerd met water en ingedampt; er werden 6,2 g ruw 4-cyclohexylamino-1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-olhydrochloride verkregen. Het gewicht van het uit aceton uitgekristalliseerde produkt bedroeg 5,0 g; smpt. 157-159° C. De uit het zoutzure zout vrijgemaakte base smelt bij 114-116° C. De base kan met methyljodide worden omgezet in 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-(dimethylcyclohexylammonium)-butaan-2-oljodide (smpt. 208° C).

Het als uitgangsverbinding gebruikte 1-chloorbutaan-2-olderivaat werd op de volgende manier bereid:

b) Een mengsel van 5,7 g 7-hydroxy-3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan, 4,3 g 1,4-dichloorbutaan-2-ol, 0,05 g tetrabutylammoniumwaterstofsulfaat en 2,8 g kaliumhydroxyde, opgelost in 8 cm³ water werd 4 uur bij 65° C in een inerte atmosfeer krachtig geroerd. Aan het reactiemengsel werden 20 cm³ water toegevoegd en het produkt werd drie keer geëxtraheerd met 20-20 cm³ benzeen. De gecombineerde benzeenextracten worden gewassen met een 10 %-ige waterige natriumhydroxyde-oplossing, gedroogd en ingedampt. Door omkristalliseren van het residu uit benzeen werden 6,0 g 1-chloor-4-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol verkregen met smpt. 123-125° C.

c) Een mengsel van 5,0 g 7-hydroxy-3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan, 5,0 g 1-chloor-3,4-epoxybutaan (Ann. 596, 80, (1955)) en 0,1 ml piperidine werd 3 uur op 70° C gehouden waarna de overmaat epoxyverbinding werd afgedestilleerd onder verlaagde druk. Het residu werd opgelost in 20 ml chloroform en de chloroformoplossing werd twee keer geëxtraheerd met 10-10 ml 10%-ige waterige natriumhydroxyde-oplossing. Na indampen van de chloroformoplossing werden 5,1 g 1-chloor-4-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol verkregen.

Voorbeeld II

Overeenkomstig de werkwijze uit voorbeeld I en met gebruikmaking van 1-chloor-4-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol en 2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamine als uitgangsmaterialen, werd 4-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino]-1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol-hydrochloride verkregen met smpt. 162-164° C (methanol).

Voorbeeld III

10 g 1-Chloor-4-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol en 25,5 cm³ isopropylamine werden 12 uur bij 80° C in een gesloten buis gehouden. Het mengsel werd opgelost in 50 cm³ methanol, daarna sterk alkalisch ingesteld met 40 %-ige natriumhydroxyde-oplossing en ingedampt. Aan het residu werd water toegevoegd en dit werd geëxtraheerd met chloroform, de chloroform werd afgedestilleerd, het residu werd opgelost in

30 cm³ methanol, na een uur werd de oplossing afgefiltreerd, sterk aangezuurd met zoutzure methanol en daarna tot droog ingedampt. Behandelen van het residu met aceton leverde 8 g 4-(1-methylethylamino)-1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-olhydrochloride met een smpt. van 196-198° C.

De uit het zout vrijgemaakte base kan met methyljodide worden omgezet in 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-(dimethylisopropylammonium)-butaan-2-oljodide (smpt. 158-160° C).

10 Voorbeeld IV

Overeenkomstig de werkwijze van voorbeeld III en met gebruikmaking van 1-chloor-4-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol en 1,1-dimethylethylamine als uitgangsmaterialen werd 4-(1,1-dimethylethylamino)-1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-olhydrochloride bereid (smpt. 187-189° C).

De uit het zout vrijgemaakte base kan met methyljodide worden omgezet in 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)ammonium]-butaan-2-oljodide (smpt. 199-200° C).

Voorbeeld V

a) 6,2 g 1-Chloor-3-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)propaan-2-ol en 8,6 cm³ isopropylamine werden 2 uur gekookt in 60 cm³ ethanol. Het mengsel werd ingedampt, het residu werd getrittureerd met 5 %-ige natriumhydroxyde-oplossing, de base werd geëxtraheerd met dichloormethaan, gedroogd, afgefiltreerd en het oplosmiddel werd afgedestilleerd. De achterblijvende base werd opgelost in 15 cm³ ethanol bij 50° C en met 2,5 g maleïnezuur werd een zout gevormd. Er werden 6,5 g 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-isopropylaminopropaan-2-olmaleaat verkregen.

b) Het als uitgangsverbinding gebruikte 1-chloorpropaan-2-olderivaat werd als volgt bereid:

11,3 g 3-fenyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan, 0,1 cm³ piperidine en 22 cm³ 1-chloor-2,3-epoxypropaan

werden 9 uur bij 90° C geroerd. De oplossing werd onder verlaagde druk ingedampt, daarna werden twee keer 60-60 cm³ benzeen van het residu afgedestilleerd, waarna dit werd opgelost in 50 cm³ tetrahydrofuran en gedurende 5 min. chloorwaterstofgas in de oplossing werd geleid. De oplossing werd na 1 uur staan ingedampt en het residu werd omgekristalliseerd uit aceton. Er werden 10 g 1-chloor-3-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan-2-ol met smpt. 74-76° C verkregen.

Voorbeelden VI-VIII

Overeenkomstig de methode van voorbeeld V, a) werden de hieronder genoemde verbindingen bereid uit de vermelde uitgangsmaterialen:

VI. 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-cyclopropylaminopropaan-2-olmaleaat (smpt. 150-152° C, omgekristalliseerd uit een 8:1 mengsel van ^methanol en aceton) werd bereid uit 1-chloor-3-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan-2-ol met cyclopropylamine;

VII. 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-olmaleaat (smpt-199-201° C, ontl.), omgekristalliseerd uit een 2:1 mengsel van methanol en aceton), werd bereid uit 1-chloor-3-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan-2-ol en 1,1-dimethylethylamine;

VIII. 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-cyclohexylamino-propaan-2-olmaleaat (smpt. 177-178° C, uitgekristalliseerd uit een 3:1 mengsel van aceton en methanol) werd bereid uit 1-chloor-3-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)propaan-2-ol met cyclohexylamine.

Voorbeeld IX

a) 5,0 g 1,2-Epoxy-3-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)propaan en 2,5 cm³ isopropylamine werden 2 uur in 40 cm³ ethanol gekookt. Na indampen van het mengsel en tritureren van het residu met water werd de base 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(isopropylamino)-propaan-2-ol verkregen, waaruit een zout werd gevormd volgens de werkwijze van voorbeeld V, a) waardoor 5,5 g maleaat met smpt. 171-173° C werden verkregen.

b) De als uitgangsmateriaal gebruikte epoxyverbinding werd op de volgende wijze bereid:

17 g 7-hydroxy-3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan, 0,1 cm³ piperidine en 100 cm³ 1-chloor-2,3-epoxypropaan werden 6 uur bij een temperatuur van 90° C geroerd. De oplossing werd onder verlaagde druk ingedampt, het residu werd opgelost in 150 cm³ benzeen en de verkregen oplossing werd twee keer geëxtraheerd met 25-25 cm³ verzadigde natriumcarbonaatoplossing. De benzeenfase werd van de neergeslagen hars afgescheiden, gezuiverd met houtskool, afgefiltreerd en ingedampt. Omkristalliseren van het residu uit methanol leverde 15 g zuiver kristallijn 1,2-epoxy-3-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)propaan met smpt. 117-119° C.

Voorbeeld X

15 a) 4,3 g 1-Chloor-3-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-propaan-2-ol en 2,5 cm³ isopropylamine werden 2 uur in 40 cm³ ethanol gekookt. Het verkregen mengsel werd opgewerkt volgens voorbeeld V, a) en er werden 4,8 g 1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(isopropylamino)-propaan-2-olmaleaat verkregen met smpt. 161-163° C.

b) Het als uitgangsverbinding gebruikte 1-chloorpropaan-2-olderivaat werd als volgt bereid:

17,6 g 7-hydroxy-2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on [J.Org.Chem. 24, 683, (1959)], 0,1 cm³ piperidine en 60 cm³ 1-chloor-2,3-epoxypropaan werden 9 uur bij een temperatuur van 90° C geroerd. Het mengsel werd opgewerkt volgens voorbeeld V, b) en er werden 19,0 g 1-chloor-3-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-propaan-2-ol met smpt. 104-106° C verkregen.

Voorbeelden XI-XIV

30 Door te werk te gaan volgens de werkwijze van voorbeeld X, a) en als uitgangsmateriaal 1-chloor-3-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-propaan-2-ol te gebruiken, werden de hieronder vermelde eindprodukten verkregen door de genoemde reagentia toe te passen:

35 XI. 1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-

3-(1,1-dimethylethylamino)propaan-2-ol werd verkregen als een base (smpt. 114-116° C) met 1,1-dimethylethylamine als reagens; en met maleïnezuur kan het maleaat daarvan (smpt. 185-187° C) worden gevormd;

5 XII. 1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(cyclohexylamino)-propaan-2-olmaleaat (smpt. 177-179° C met ontl.) werd verkregen met cyclohexylamine en daaropvolgende zoutvormingsreactie;

XIII. 1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(cyclopropylamino)-propaan-2-olmaleaat (smpt. 151-153° C) werd verkregen met cyclopropylamine en daaropvolgende zoutvormingsreactie;

10 XIV. 1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(2-allylamino)-propaan-2-olmaleaat (smpt. 138-140° C met ontl.) werd verkregen met allylamine en daaropvolgende zoutvormingsreactie.
15

Voorbeeld XV

a) 3,7 g 1,2-Epoxy-3-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-propaan en 2,5 cm³ isopropylamine werden 2 uur in 40 cm³ ethanol gekookt; de werkwijze van voorbeeld IX, a) werd
20 gevolgd. Er werden 4,3 g 1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(isopropylamino)-propaan-2-ol met smpt. 80-82° C in de vorm van een base verkregen.

b) De uitgangs epoxyverbinding werd als volgt bereid:

25 17,6 g 7-hydroxy-2-methyl-4-H-1-benzopyraan-4-on werd tot reactie gebracht met een oplossing van 0,1 cm³ piperidine en 100 cm³ 1-chloor-epoxypropaan volgens voorbeeld IX, b). Opwerken van het mengsel leverde 16,8 g 1,2-epoxy-3-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-propaan met smpt. 121-123° C.

30 Voorbeeld XVI

a) Door 4,2 g 1-chloor-3-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan-2-ol en 8 cm³ isopropylamine te laten reageren in 40 cm³ ethanol volgens de werkwijze van voorbeeld V, a) werden 4,0 g 1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(isopropylamino)-propaan-2-ol met smpt. 79-81° C verkregen
35

als een base, waaruit een zout kan worden gevormd met maleïnezuur (smpt. 118-120° C).

b) Volgens de werkwijze van voorbeeld IX, a) en door 1,2-epoxy-3-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan te laten reageren met 2-aminopropaan, werd 1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(isopropylamino)-propaan-2-ol verkregen als een base met smpt. 79-81° C.

c) Het als uitgangsverbinding gebruikte fenol en de chloorpropanol en epoxyderivaten daarvan kunnen op de volgende manier worden bereid:

9,8 g 7-hydroxy-2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on in 20 cm³ droge pyridine en 20 cm³ azijnzuuranhydride liet men 24 uur staan. De verkregen oplossing werd vermengd met een mengsel van ijs, water en zoutzuur en het neerslag $\overline{11}$ g 7-acetoxy-2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on met smpt. 94-95° C uit benzeen $\overline{7}$ werd afgefiltreerd. De acetoxyverbinding werd gehydrogeneerd in ijs-azijn bij 60° C in aanwezigheid van palladium op houtskool katalysator tot er 3 mol.equiv. waterstof waren geabsorbeerd, waarna na filtreren en indampen, 11,5 g 7-acetoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-4-on (smpt. 66-68° C uit ethanol) werden verkregen. Deze verbinding werd warm gehydrolyseerd in een mengsel van 100 cm³ methanol en 1,5 cm³ geconcentreerd zoutzuur. Het oplosmiddel werd afgedestilleerd, het residu onderworpen aan gefractioneerde destillatie waardoor 6,5 g 7-hydroxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan (kpt. 85-90° C/26 Pa) werden verkregen; uitgaande van deze verbinding en met gebruikmaking van de werkwijze volgens voorbeeld V, b) en met een piperidine katalysator en 1-chloor-2,3-epoxypropaan als reactiedeelner, werd 1-chloor-3-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan-2-ol (smpt. 70-72° C) verkregen.

Uitgaande van 7-hydroxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan werd met gebruikmaking van 1-chloor-2,3-epoxypropaan als reactiedeelner en met de werkwijze volgens voorbeeld IX, b) 1,2-epoxy-3-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan met smpt. 67-69° C verkregen.

Voorbeelden XVII en XVIII

Overeenkomstig de werkwijze van voorbeeld XVI,
a) en met gebruikmaking van 1-chloor-3-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan-2-ol als uitgangsmateriaal konden de
5 hieronder vermelde verbindingen worden bereid door gebruik te maken
van de vermelde reactiedeelnemers:

XVII. 1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-ol base (smpt. 92-94° C) werd verkregen met 1,1-dimethylethylamine; smpt. van het
10 maleaat bedraagt 149-151° C;

XVIII. 1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-cyclohexylamino-propaan-2-ol base (smpt. 97-99° C) werd bereid met cyclohexylamine; smpt. van het maleaat bedraagt 129-131° C.

15 De bovenstaande verbindingen kunnen ook worden verkregen met de werkwijze van voorbeeld XVI, b), uitgaande van 1,2-epoxy-3-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan, door dit te laten reageren met het geschikte primaire amine.

Voorbeelden XIX en XX

20 Door gebruik te maken van de werkwijze volgens voorbeeld III en door 9,0 g 1-chloor-4-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)butaan-2-ol te laten reageren met 25,5 cm³ isopropylamine, werden 6,0 g 4-(isopropylamino)-1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-olhydrochloride (smpt.
25 131-133° C) verkregen. Op overeenkomstige wijze werd met gebruikmaking van 1,1-dimethylethylamine als reactiedeelnemer 4-(1,1-dimethylethylamino)-1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-olhydrochloride met smpt. 97-99° C bereid.

Het als uitgangsverbinding gebruikte chloor-
30 butanolderivaat werd bereid uit 7-hydroxy-2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan en 1,4-dichloorbutaan-2-ol volgens voorbeeld I, b); het verkregen 1-chloor-4-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-2-yloxy)butaan-2-ol werd door destillatie gezuiverd. Kpt.: 150-155° C/13Pa; smpt. 47-48° C.

35 Voorbeeld XXI

Door 6,64 g 1-chloor-4-(2-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol te laten reageren met 3,7 cm³ cyclohexylamine volgens voorbeeld I, a) werd 1-(2-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-olhydrochloride (smpt. 104-106° C uit isopropanol) bereid.

5 De uitgangsverbinding 1-chloor-4-(2-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol werd bereid uit 2-fenyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan (J.Chem.Soc., 3137 (1954)) en 1,4-dichloorbutanol volgens voorbeeld I, b) of uit 1-fenyl-7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan en 1-chloor-3,4-
10 epoxybutaan volgens voorbeeld I, c).

Voorbeelden XXII-XXIV

Overeenkomstig de werkwijze van voorbeeld V, a) en uitgaande van 1-chloor-3-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yl-oxy)-propaan-2-ol kunnen de hieronder vermelde verbindingen worden
15 bereid:

XXII. 1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(isopropylamino)-propaan-2-ol (smpt. van het hydrochloride: 133-135° C) met isopropylamine;

XXIII. 1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-
20 3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-ol (smpt. van het hydrochloride: 280-281° C met ontl.) met 1,1-dimethylethylamine;

XXIV. 1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-cyclohexylaminopropaan-2-ol (smpt. van het hydrochloride: 182-184° C; smpt. van de base: 166-168° C) met cyclohexylamine.

25 Het als uitgangsverbinding gebruikte chloorpropanolderivaat werd bereid volgens voorbeeld V, b) uit 7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan en 1-chloor-2,3-epoxypropaan.

Voorbeeld XXV

Volgens de werkwijze van voorbeeld III en door
30 reactie van 1-chloor-4-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol met 1,1-dimethylethylamine werd 4-(1,1-dimethylethylamino)-1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol verkregen (smpt. van het hydrochloride: 148-150° C).

Het als uitgangsverbinding gebruikte 1-chloor-
35

4-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol werd bereid volgens voorbeeld I, b) uit 7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan (J. Chem. Soc. 1190, 1958) en 1,4-dichloorbutaan-2-ol (smpt. 78-80° C).

5 Voorbeeld XXVI

a) Aan een oplossing van 12,15 g 1-chloor-3-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan-2-ol en 28 cm³ methanol werd in 0,2 uur onder roeren en koken druppelsgewijze een oplossing toegevoegd van 3,6 g kaliumcyanide in 6 cm³ water. Na
10 nog 1 uur koken werd de oplossing onder verlaagde druk ingedampt, het residu werd uitgekristalliseerd uit benzeen. Er werden 9,18 g 4-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-hydroxy-butaanzuurnitrile verkregen, dat gereduceerd werd in etherische oplossing met 4,1 g lithiumtetrahydroaluminaat.

15 Het na opwerken van het reactiemengsel verkregen amine werd geïsoleerd als een hydrochloridezout. De uit het zout vrijgemaakte base werd gekookt in 27 cm³ benzeen met 4,0 g cyclohexanol gedurende 3 uur aan een waterafscheider. Na verdampen van de benzeen werd het residu opgenomen in een mengsel van 50 cm³
20 methanol en 2,5 cm³ water en werd vervolgens 6 uur gereduceerd met 1,5 g natriumtetrahydroboraat. Het mengsel werd daarna behandeld met 50 cm³ water, geëxtraheerd met twee keer 20-20 cm³ dichloormethaan, ingedampt en het residu werd met zoutzure ethanol omgezet in een zout. Er werden 5,8 g 4-cyclohexylamino-1-(3,4-dihydro-2H-
25 1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-olhydrochloride (smpt. 186-187° C) verkregen.

b) 9,18 g 4-(3,4-Dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-hydroxybutaanzuurnitrile, bereid zoals in het voorgaande deel beschreven, werd verder als volgt opgewerkt: het nitrile werd
30 opgelost in 200 ml methanol verzadigd met ammoniak, daarna onderworpen aan hydrering in aanwezigheid van 8 g Raney-nikkel katalysator bij een druk van 10-15 x 10⁻³ Pa bij 50-60° C tot de waterstofopname was opgehouden. Na filtreren en indampen onder verlaagde druk werd het residu gekookt in 30 cm³ benzeen met 4,0 g cyclohexanon gedurende 3 uur, waarna de benzeen werd afgedestilleerd en
35

het residu werd opgelost in 60 cm³ ethanol en werd onderworpen aan hydrogenering in aanwezigheid van een palladium op koolstof katalysator bij atmosferische druk en 20° C. Na filtreren werden 60 cm³ ether aan het filtraat toegevoegd en dit werd aangezuurd met
5 zoutzure ethanol; er werden 7,2 g 4-cyclohexylamino-1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)butaan-2-olhydrochloride verkregen (smpt. 185-187° C).

Voorbeeld XXVII

4,0 g 1-Chloor-3-(2,3-dihydro-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-propaan-2-ol en 2,5 cm³ propanol werden 2 uur gekookt
10 in 40 cm³ ethanol. Het mengsel werd ingedampt, het residu werd opgelost in benzeen en de als nevenprodukt gevormde Schiff-base werd ontleed door extractie met zoutzuur. Uit de vrijgekomen base werd een zout gevormd met maleïnezuur in een acetonoplossing; er
15 werd 1-(2,3-dihydro-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(isopropylamino)propaan-2-olmaleaat (smpt. 127-128° C) verkregen.

Het als uitgangsverbinding gebruikte chloorpropanolderivaat werd bereid overeenkomstig voorbeeld V, b) uit 7-hydroxy-2,3-dihydro-4H-1-benzopyraan-4-on (J.Chem.Soc. 1190, 1958)
20 met 1-chloor-2,3-epoxypropaan in aanwezigheid van een piperidinekatalysator.

Voorbeelden XXVIII en XXIX

Overeenkomstig de werkwijze van voorbeeld XXVI en uitgaande van 1-chloor-3-(2,3-dihydro-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-propaan-2-ol werd 1-(2,3-dihydro-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-ol (smpt. van het
25 hydrochloride: 178-179° C) verkregen met gebruikmaking van 1,1-dimethylethylamine als reactiedeelnemer, terwijl met cyclohexylamine het 1-(2,3-dihydro-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-cyclohexylaminopropaan-2-ol (smpt. van het hydrochloride: 188-190° C)
30 werd bereid.

Voorbeeld XXX

25,0 g Droog 7-hydroxy-3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraannatriumzout werden gesuspenderd in 300 ml isopropanol. Aan het geroerde en onder terugvloeiing verwarmde mengsel
35

werd 25 g vers bereid 1- $\overline{\text{N}}$ -benzyl-N-(isopropyl)-amino- $\overline{\text{7}}$ -3-chloor-propaan-2-ol druppelsgewijze in 1 uur toegevoegd, waarna het mengsel nog 3 uur onder terugvloeiing werd verwarmd. Het gevormde natriumchlorideneerslag werd afgefiltreerd, het filtraat werd
5 ingedampt en het verkregen residu werd opgelost in 300 cm³ ether waarna chloorwaterstofgas werd ingeleid in de etherische suspensie tot er geen neerslag meer werd gevormd. De verzadigde suspensie werd tot droog ingedampt. Het verkregen 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3- $\overline{\text{N}}$ -benzyl-N-(isopropyl)amino- $\overline{\text{7}}$ -propaan-
10 2-olhydrochloride werd opgelost in 1000 cm³ ethanol en werd onderworpen aan hydrogeneren in aanwezigheid van 250 g 8 % palladium op houtskool katalysator bij atmosferische druk en 20-25° C gedurende 8 uur. Het mengsel werd heet afgefiltreerd, ingedampt, het residu werd getritureerd met waterig natriumhydroxyde, vier keer geëxtra-
15 heerd met 50-50 cm³ dichloormethaan, gedroogd, afgefiltreerd en ingedampt. Het aldus verkregen residu werd opgenomen in 200 cm³ ethanol en een zout daarvan werd gevormd met 10,0 g maleïnezuur. Er werden 27 g 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(isopropylamino)-propaan-2-olmaleaat (smpt. 170-172° C) verkregen.

20 Voorbeeld XXXI

Een mengsel van 8,8 g 7-hydroxy-2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on, 10 g 1-chloor-3-(1,1-dimethylethylamino)propaan-2-olhydrochloride, 6,0 g natriumhydroxyde, 10 cm³ water en 20 cm³ ethanol werd 12 uur bij 95-100° C in een gesloten vat gehouden.
25 Het mengsel werd afgelaten en het filtraat werd onder verlaagde druk ingedampt. Het residu werd geroerd met een mengsel van 500 cm³ dichloormethaan en 550 cm³ 5 %-ig waterig zoutzuur gedurende 1 uur, de waterige fase werd afgescheiden, alkalisch ingesteld met een 40 %-ige natriumhydroxyde-oplossing onder koelen, drie keer
30 geëxtraheerd met 50-50 cm³ dichloormethaan, gedroogd, gefiltreerd en ingedampt; het residu werd opgenomen in 50 cm³ ethanol en een zout daarvan werd gevormd met 5,0 g maleïnezuur. Er werden 11,0 g 1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-olmaleaat (smpt. 184-187° C) verkregen.

35

Voorbeeld XXXII.

Een mengsel van 28,2 g 1,2-epoxy-3-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan, 9,9 g succinimide, 0,5 g pyridine en 100 cm³ ethanol werd 5 uur onder terugvloeien verwarmd. Na afkoelen werd het mengsel afgefiltreerd, het oplos-
5 middel werd afgedestilleerd en het verkregen 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-succinimidopropaan-2-ol werd met 80 cm³ 30 %-ig zoutzuur 10 uur op een stoombad verhit. Het mengsel werd ingedampt, het residu werd opgenomen met 4000 cm³
10 water, de oplossing werd drie keer geëxtraheerd met 200-200 cm³ ether en de waterige fase werd onder verlaagde druk ingedampt. Er werden 2,20 g 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-aminopropaan-2-olhydrochloride verkregen.

Voorbeeld XXXIII

15 5,0 g 1-(3-Fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-aminopropaan-2-olhydrochloride werden opgelost in 200 cm³ methanol en aan de oplossing werden 50 cm³ aceton toegevoegd en de pH ervan werd ingesteld op 7 met 10 %-ig natriumhydroxyde. Het mengsel werd 15 min. gekookt, daarna afgekoeld en 3,0 g natrium-
20 tetrahydroboraat werden daaraan in 10 min. onder roeren toegevoegd. Het mengsel liet men 1 dag bij 20° C staan, waarna het werd aangezuurd met ijsgekoeld zoutzuur, tot droog werd ingedampt onder verlaagde druk waarna aan het residu 100 cm³ water werden toegevoegd, waarna alkalisch werd ingesteld met 10 %-ige natriumhydroxyde-
25 oplossing, twee keer werd geëxtraheerd met 50-50 cm³ ether en na drogen werd ingedampt. Door van het residu een zout te vormen werden 3,7 g 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(isopropylamino)-propaan-2-olmaleaat (smpt. 170-172° C) verkregen.

Voorbeeld XXXIV

30 a) Een oplossing van 10,0 g 7-(2-hydroxy-3-chloor-1-propyloxy)-4H-1-benzopyraan-4-on in 100 cm³ ethanol werd 2½ uur gekookt met 20 cm³ 1,1-dimethylethylamine. De oplossing werd onder verlaagde druk ingedampt, het residu werd opgelost in 200 ml ethanol, aan de verkregen oplossing werden 40 ml 10 %-ig waterig
35 zoutzuur toegevoegd en het mengsel werd 10 min. gekookt. Het oplos-

middel werd onder verlaagde druk verwijderd en het residu werd omgekristalliseerd uit aceton; er werd 1-(4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-olhydrochloridezout (smpt. 176-178° C) verkregen.

- 5 b) Het als uitgangsverbinding gebruikte 1-chloor-propaan-2-olderivaat werd bereid uit 7-hydroxy-4H-1-benzopyraan-4-on (J.Chem.Soc., 1190, 1958) en 1-chloor-2,3-epoxypropaan volgens voorbeeld V, b).

Voorbeelden XXXV en XXXVI

- 10 XXXV. a) Een mengsel van 3,70 g 1-chloor-4-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol en 6,0 ml 2-aminoethanol werd 5 uur op een temperatuur van 95° C gehouden. Aan de smelt werd verzadigde waterige natriumcarbonaat-oplossing toegevoegd, het neergeslagen produkt werd afgefiltreerd, 15 omgekristalliseerd uit ethanol en een tartraat daarvan werd gevormd met wijnsteen zuur. Er werd 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-(2-hydroxyethylamino)-butaan-2-oltartraat (smpt. 110° C) verkregen.

- 20 XXXVI. b) Volgens de werkwijze van voorbeeld XXXV. a) werd door reactie van 3,70 g 1-chloor-4-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-ol met 8,0 ml 3-amino-propaan-1-ol en vorming van het hydrochloride uit de verkregen base het 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-(3-hydroxyprop-1-ylamino)-butaan-2-olhydrochloride (smpt. 142-144° C) 25 verkregen.

2. Farmaceutische preparaten.

a) Tabletten

	Racemisch 4-cyclohexylamino-1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-butaan-2-olhydrochloride	40,0 g
30	Maïszetmeel	164,0 g
	Calciumfosfaat	240,0 g
	Magnesiumstearaat	1,0 g
		<u>445,0 g</u>

- 35 De gemengde bestanddelen werden op bekende wijze gegraneleerd; er werden 1000 tabletten verkregen, ieder met

een gewicht van 445 mg, met elk 40 mg werkzaam bestanddeel.

b) Capsules.

	Racemisch 3-isopropylamino-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-propaan-2-olhydrochloride	15 g
5	Maïszetmeel	<u>185 g</u>
		200 g

De grondig gemengde bestanddelen werden afgevuld in doses van 20 mg in gelatinecapsules van geschikte afmeting. Iedere capsule bevat 15 mg werkzaam bestanddeel.

10 c) Dragee met verlengde werking.

	Racemisch 1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-olmaleaat	25,0 g
	Carboxymethylcellulose	295,0 g
	Stearinezuur	20,0 g
15	Celluloseacetaatftalaat	<u>40,0 g</u>
		380,0 g

Het werkzame bestanddeel, de carboxymethylcellulose en het stearinezuur werden gemengd, het mengsel werd gegranuleerd met een oplossing van het celluloseacetaatftalaat in 20 200 ml ethylacetaat/ethanol tot 380 mg kernen, die op opzichzelf bekende wijze bekleed werden met een suiker-bevattende 5 %-ige waterige polyvinylpyrrolidonoplossing. Iedere dragee bevat 25 mg werkzaam bestanddeel.

25

C O N C L U S I E S

1. 7-Gesubstitueerde racemische of optisch werk-
zame benzopyranen met formule 1 en fysiologisch aanvaardbare
additie-zouten daarvan, waarin R_1 en R_2 waterstof, een alkylgroep
5 met 1-6 koolstofatomen, een hydroxyalkyl, alkenyl, cycloalkyl,
fenylalkyl of dimethoxyfenylalkylgroep zijn, of R_1 en R_2 samen met
het aangrenzend stikstofatoom een heterocyclische 5-7 ring vormen,
 R_3 waterstof, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een fenyl-
groep is, R_4 waterstof is, R_5 waterstof of een fenylgroep is, of
10 R_4 en R_5 tezamen een bindingselektronenpaar vormen tussen het
tweede en derde koolstofatoom van de benzopyraanring, R_6 en R_7
waterstof zijn of samen staan voor een zuurstofatoom, n gelijk is
aan 1 of 2, vooropgesteld, dat de pyraanring slechts één alkyl of
fenyl-substituent bevat.

15 2. Verbinding volgens conclusie 1, met het ken-
merk, dat deze bestaat uit 1-(4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-
(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-
cyclopropylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
20 1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-
(2-propenylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-
(isopropylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-
25 (1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(2-methyl-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-
cyclohexylamino-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(2,3-dihydro-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-
(isopropylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
30 1-(2,3-dihydro-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-
(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(2,3-dihydro-4H-1-benzopyraan-4-on-7-yloxy)-3-
cyclohexylamino-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-
35 (isopropylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,

- 1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-cyclohexylamino-propaan-2-ol en zouten daarvan,
- 5 1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(1-methylethylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-cyclohexylamino-propaan-2-ol en zouten daarvan,
- 10 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-cyclopropylamino-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(1-methylethylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
- 15 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-(1,1-dimethylethylamino)-propaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-3-cyclohexylamino-propaan-2-ol en zouten daarvan,
- 20 1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-(isopropylamino)-butaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-(1,1-dimethylethylamino)-butaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-cyclohexylamino-butaan-2-ol en zouten daarvan,
- 25 1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-(isopropylamino)-butaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-(1,1-dimethylethylamino)-butaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-cyclohexylamino-butaan-2-ol en zouten daarvan,
- 30 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-(2-hydroxyethylamino)-butaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-4-(isopropylamino)-butaan-2-ol en zouten daarvan,
- 35 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-

- 4-(3-hydroxypropylamino)-butaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-
4-(1,1-dimethylethylamino)-butaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-
5 4-cyclohexylamino-butaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-
4- $\overline{2}$ -(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino $\overline{7}$ butaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-
4-(3,3-difenylpropylamino)butaan-2-ol en zouten daarvan,
10 1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-
4- $\overline{2}$ dimethylisopropylammonium $\overline{7}$ butaan-2-ol en zouten daarvan,
1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-
4- $\overline{2}$ dimethyl-(1,1-dimethylethyl)ammonium $\overline{7}$ butaan-2-olzouten,
1-(3-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-
15 oxy)-4-(dimethylcyclohexylammonium)butaan-2-olzouten,
1-(2-fenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyraan-7-yloxy)-
4-cyclohexylamino-butaan-2-ol en zouten daarvan.

3. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe
racemische op optisch actieve 7-gesubstitueerde benzopyranen,
20 met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1 of een
fysiologisch aanvaardbaar zuuradditiezuur daarvan, waarin R_1 en R_2
waterstof, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een hydroxyalkyl,
alkenyl, cycloalkyl, fenylalkyl of dimethoxyfenylalkylgroep zijn,
of R_1 en R_2 samen met het aangrenzend stikstofatoom een hetero-
25 cyclische 5-7 ring vormen, R_3 waterstof, een alkylgroep met 1-4
koolstofatomen of een fenylgroep is, R_4 waterstof is, R_5 waterstof
of een fenylgroep is, of R_4 en R_5 tezamen een bindingselektronen-
paar vormen tussen het tweede en derde koolstofatoom van de benzo-
pyraanring, R_6 en R_7 waterstof zijn of samen staan voor een zuur-
30 stofatoom, n gelijk is aan 1 of 2, vooropgesteld, dat de pyraan-
ring slechts één alkyl of fenyl-substituent bevat, bereidt, doordat
men a) een verbinding met formule 3, waarin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 en R_7
de bovenstaande betekenis hebben, Z een groep is met formule 12
of formule 13, waarin n de bovenstaande betekenis heeft, hlg staat
35 voor halogeen, bij voorkeur chloor, broom of jood, laat reageren

met een amine met de formule R_1R_2NH waarin R_1 en R_2 de bovenstaande betekenis hebben, of

b) een verbinding met formule 3 laat reageren met een imide met de formule $NH=Q$, waarin Q een dicarbonzure acylgroep is, en daarna de acylgroep verwijdert, of

5 c) een verbinding met formule 4 die een bijzondere ondergroep is van verbindingen met formule 1, waarin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 en n de bovenstaande betekenis hebben, laat reageren met een carbonylverbinding met formule 5, waarin R_9 waterstof of
10 een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen is, R_{10} een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een fenylalkyl, dimethoxyfenylalkyl of fenylgroep is, of R_9 en R_{10} samen met het carbonylkoolstofatoom een cycloalkanon 5-7 ring vormen onder gelijktijdige afsplitsing van water, daarna de gevormde Schiff-base met formule 6, waarin de
15 R-substituenten en n de bovenstaande betekenis hebben, al dan niet na isoleren reduceert, of

d) een verbinding met formule 7 die een bijzondere ondergroep vormt van de verbinding met formule 1, waarin R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 en n de bovenstaande betekenis hebben, en R_{11}
20 een hydrogeneerbare groep is, hydrogeneert, of

e) een fenolderivaat met formule 8, waarin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 en R_7 de bovenstaande betekenis hebben, laat reageren met een amine met formule 9, waarin R_1 , R_2 en n de bovenstaande betekenis hebben, of een amine met formule 10, waarin X halogeen
25 is, en R_1 en R_2 de bovenstaande betekenis hebben, of

f) een verbinding met formule 3, waarin R_3 , R_4 , R_5 , R_6 en R_7 de bovenstaande betekenis hebben, Z een groep $-CHOH-CH_2-Cl$ is laat reageren met een cyanide met de formule MCN , waarin M een alkalimetaalatom is, en vervolgens het verkregen
30 nitrile met formule 11, waarin de R-substituenten de bovenstaande betekenis hebben, reduceert.

4. Werkwijze volgens conclusie 3 a), met het kenmerk, dat men de reactie uitvoert in een organisch oplosmiddel of in een mengsel van water en een organisch oplosmiddel, bij
35 voorkeur in een alcohol, liefst in ethanol, methanol of isopropanol.

8103403

5. Werkwijze volgens conclusie 3, a), met het kenmerk, dat men de reactie uitvoert onder verwarmen, bij voorkeur bij een temperatuur van 50-90° C.

5 6. Werkwijze volgens conclusie 3, b), met het kenmerk, dat men succinimide of ftaalimide gebruikt als een imide met formule $NH=Q$.

7. Werkwijze volgens conclusie 3, b), met het kenmerk, dat men de hydrolyse van de imidegroep uitvoert met een waterig zure oplossing, liefst met zoutzuur.

10 8. Werkwijze volgens conclusie 3, b), met het kenmerk, dat men het gevormde ftaalimide-derivaat ontleedt met hydrazine.

9. Werkwijze volgens conclusie 3, c), met het kenmerk, dat men het afsplitsen van water bevordert door verhitten
15 in een inert oplosmiddel.

10. Werkwijze volgens conclusie 3, c), met het kenmerk, dat men de condensatiereactie zonder oplosmiddel uitvoert door tritureren van de reactiedeelname.

11. Werkwijze volgens conclusie 3, c), met het kenmerk, dat men de reductie uitvoert met een chemisch reductie-
20 middel, bij voorkeur met een metaalhydride, liefst met natrium-tetrahydroboraat in een inert oplosmiddel, bij voorkeur in methanol.

12. Werkwijze volgens conclusie 3, c), met het kenmerk, dat men de reductie katalytisch uitvoert, bij voorkeur
25 met gebruikmaking van platina of Raney-nikkel als katalysator, liefst door gebruik van palladium op houtskool als katalysator.

13. Werkwijze volgens conclusie 3, c), met het kenmerk, dat men de als tussenprodukt gevormde Schiff-base met
30 formule 6 isoleert.

14. Voorkeursuitvoeringsvorm van de werkwijze volgens conclusie 3, c), met het kenmerk, dat men de als tussen-
produkt gevormde Schiff-base niet isoleert.

15. Werkwijze volgens conclusie 14, met het ken-
35 merk, dat men de reductieve condensatie in één technologische trap uitvoert.

16. Werkwijze volgens conclusie 3, d), met het kenmerk, dat men als hydrogeneerbare groep een benzylgroep gebruikt en het hydrogeneren uitvoert bij zure pH met gebruik van een platina of palladium op koolstof katalysator in oplosmiddel, bij voorkeur in ethanol.

17. Werkwijze volgens conclusie 3, e), met het kenmerk, dat men het fenol met formule 8 laat reageren met een amine met formule 9 in een organisch oplosmiddel, bij voorkeur in een alcohol, liefst in ethanol.

18. Werkwijze volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat men de reactie bevordert met een basische katalysator, liefst met pyridine.

19. Werkwijze volgens conclusie 3, e), met het kenmerk, dat men de reactie van een verbinding met formule 8 met een verbinding met formule 10 bevordert met een anorganisch of organische base, bij voorkeur met natriumhydroxyde.

20. Werkwijze volgens conclusie 19, met het kenmerk, dat men als base een alkalizout van een fenol met formule 8 gebruikt en derhalve geen zuuracceptor aan het reactiemengsel moet worden toegevoegd.

21. Werkwijze volgens conclusie 3, f), met het kenmerk, dat men als cyanide een alkalicyanide, bij voorkeur natriumcyanide of kaliumcyanide, gebruikt en de reactie uitvoert in een oplosmiddel, bij voorkeur in een water-ethanol mengsel.

22. Werkwijze volgens conclusie 3, f), met het kenmerk, dat men de reductie uitvoert met een chemisch reductiemiddel.

23. Werkwijze volgens conclusie 22, met het kenmerk, dat men als chemisch reductiemiddel een etherisch lithium-tetrahydroaluminaat gebruikt.

24. Werkwijze volgens conclusie 3, f), met het kenmerk, dat men de reductie katalytisch uitvoert, bij voorkeur met een Raney-nikkel katalysator in ammoniak-bevattende alcohol onder een overdruk van waterstof.

25. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk,

dat het als werkzaam bestanddeel een 7-gesubstitueerd racemisch of optisch werkzaam benzopyraan met formule 1 of fysiologisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan bevat, waarin R_1 en R_2 waterstof, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een hydroxyalkyl, alkenyl, cycloalkyl, fenylalkyl of dimethoxyfenylalkylgroep zijn, of R_1 en R_2 samen met het aangrenzend stikstofatoom een heterocyclosche 5-7 ring vormen, R_3 waterstof, een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een fenylgroep is, R_4 waterstof is, R_5 waterstof of een fenylgroep is, of R_4 en R_5 tezamen een bindingselektronenpaar vormen tussen het tweede en derde koolstofatoom van de benzopyraanring, R_6 en R_7 waterstof zijn of samen staan voor een zuurstofatoom, n gelijk is aan 1 of 2, vooropgesteld, dat de pyraanring slechts één alkyl of fenyl-substituent bevat, in voor toediening geschikte vorm.

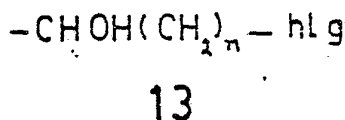
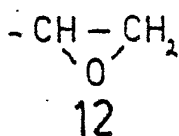
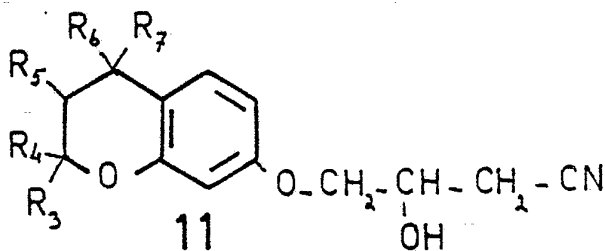
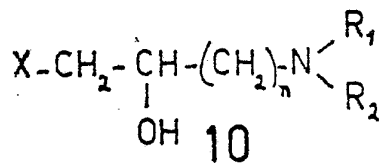
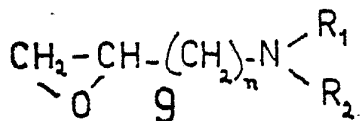
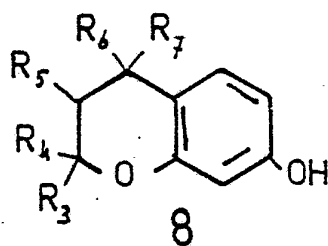
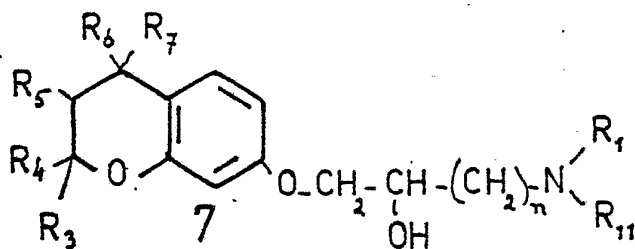
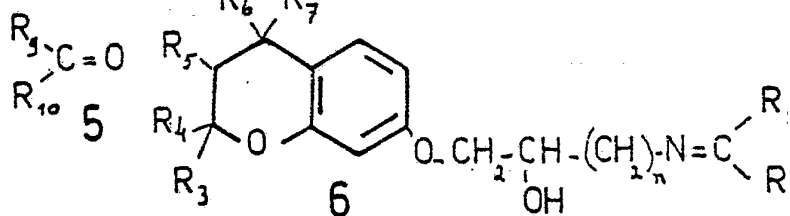
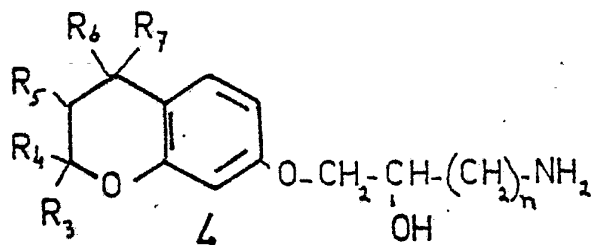
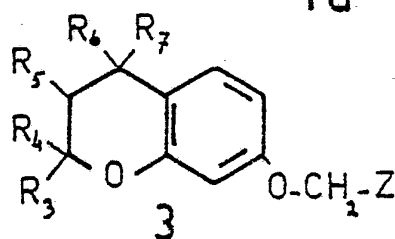
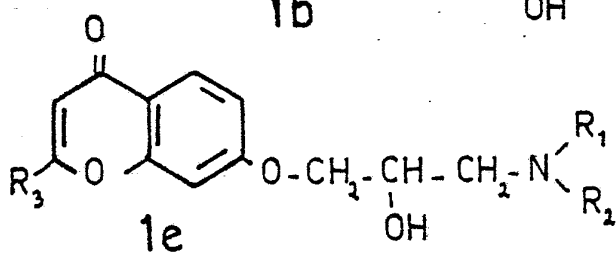
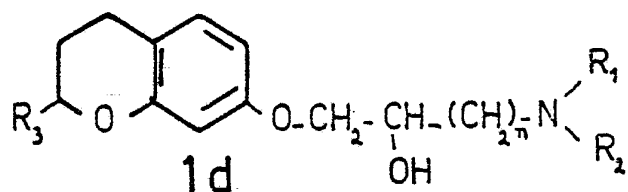
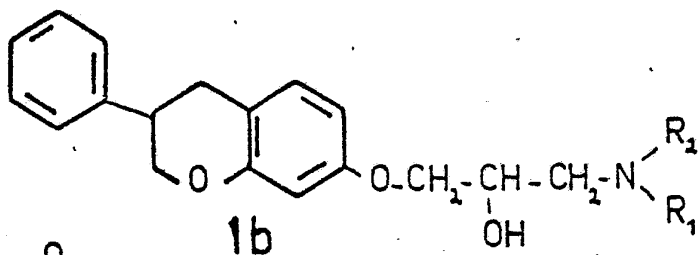
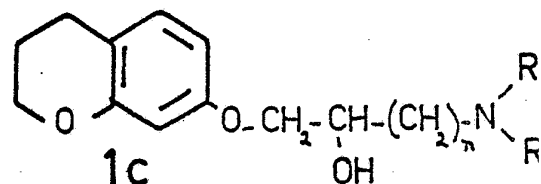
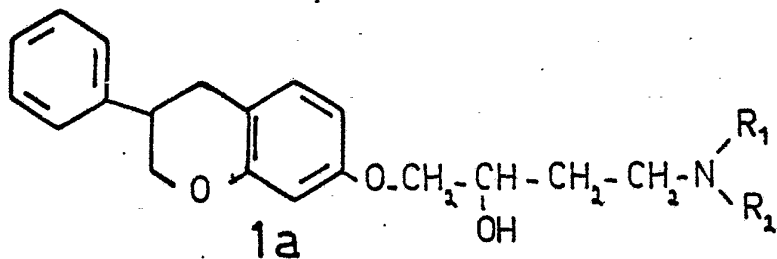
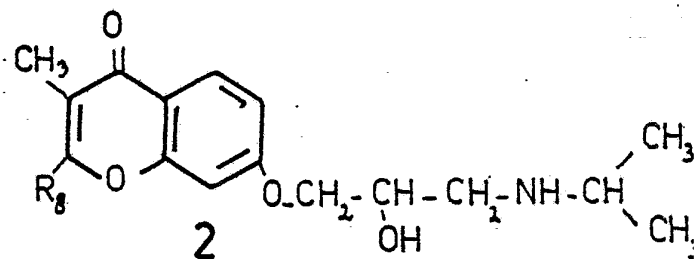
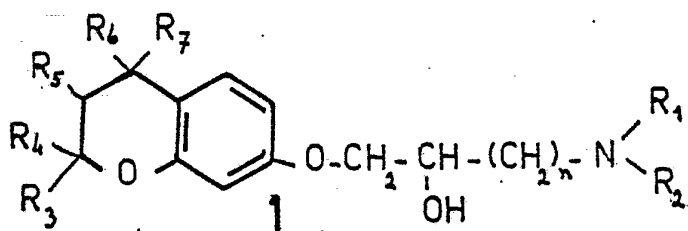
26. Preparaat volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat het een verbinding als vermeld in conclusie 2 bevat.

27. Nieuwe 7-gesubstitueerde racemische of optisch werkzame benzopyranen met formule 1 of fysiologisch aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan als hierin beschreven.

28. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe 7-gesubstitueerde racemische of optisch actieve benzopyranen met formule 1 en fysiologisch aanvaardbare additiezouten daarvan, zoals hierin beschreven.

25

8103403



8103403