

# PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 802**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 311/68**

**C 07 D 405/12**

**A 61 K 31/353**

**A 61 P 9/06**

**C 07 D 311/70**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.09.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.09.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/264455**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.02.2003**  
(Věstník č. 2/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/JP00/06323**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/021610**

(71) Přihlašovatel:

**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., Tokyo, JP;**

(72) Původce:

Tanikawa Keizo, Funabashi-shi, JP;  
Ohrai Kazuhiko, Funabashi-shi, JP;  
Yanagihara Kazufumi, Funabashi-shi, JP;  
Shigeta Yukihiro, Funabashi-shi, JP;  
Tsukagoshi Toru, Funabashi-shi, JP;  
Yamashita Toru, Minamisaitama-gun, JP;

(74) Zástupce:

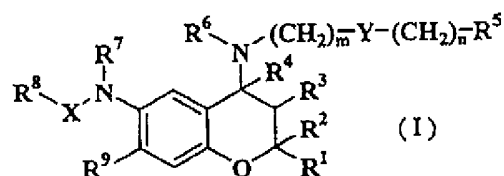
**Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Benzopyranové deriváty**

(57) Anotace:

Řešení se týká benzopyranového derivátu vzorce I, kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> představují každý nezávisle atom vodíku, případně substituovanou C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu nebo případně substituovanou fenylovou skupinu, R<sup>3</sup> představuje hydroxyskupinu nebo C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyloxyskupinu, R<sup>4</sup> představuje atom vodíku nebo R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> dohromady tvoří vazbu, m představuje celé číslo 0 až 4, n představuje celé číslo 0 až 4, Y je nepřítomný nebo představuje CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, kde R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> každý nezávisle představuje atom vodíku nebo C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu, R<sup>5</sup> představuje aryllovou skupinu nebo případně substituovanou heteroarylovou skupinu, R<sup>6</sup> představuje atom vodíku nebo C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu, R<sup>7</sup> představuje atom vodíku nebo C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu, X je nepřítomný nebo představuje C=O nebo SO<sub>2</sub>, R<sup>8</sup> představuje atom vodíku, případně substituovanou C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu nebo C<sub>3-6</sub>cycloalkylovou skupinu a R<sup>9</sup> představuje nitroskupinu atd., nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli. Řešení se týká rovněž antiarytmika s prodlouženým účinkem na funkční refrakterní fázi obsahujícího uvedenou sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl jako účinnou složku.



01-298-02-Ma

Benzopyranové deriváty

Oblast techniky

Předložený vynález se týká benzopyranových derivátů s prodlužujícím účinkem na funkční refrakterní fázi, které se používají pro léčbu arytmií u savců včetně lidí.

Dosavadní stav techniky

Jako benzopyranové deriváty jsou známy 4-acylamino-benzopyranové deriváty, které popsal Cromakalim (zveřejněná japonská patentová přihláška č. Sho 58-67683). Tyto 4-acylamino-benzopyranové deriváty, které popsal Cromakalim, jsou známy pro otevření  $K^+$  kanálu senzitivního vůči ATP a pro svůj účinek při léčbě hypertenze nebo astmatu, ale není tam žádná zmínka o léčbě arytmií založené na prodlouženém účinku na funkční refrakterní fázi.

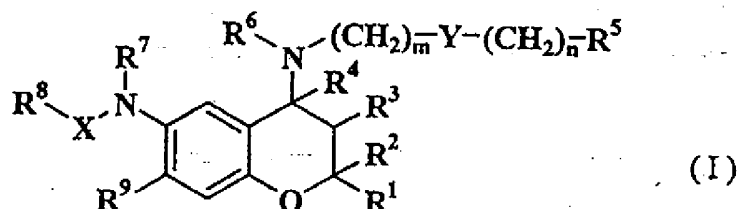
Protože konvenční antiarytmika s prodlužujícím účinkem na funkční refrakterní fázi jako hlavní funkci (jako například léčiva třídy I klasifikace antiarytmických prostředků podle Vaughana Williamse nebo d-sotalol náležící do třídy III) mají vysoce nebezpečné účinky vyvolávající arytmií, jejichž výsledkem může být náhlé úmrtí, jako například torsades de pointes založený na účinku extenze akčního potenciálu ventrikulárního svalu týkajícího se prodlouženého účinku na funkční refrakterní fázi, která je terapeutickým problémem. Jsou tedy potřebné prostředky se slabšími vedlejšími účinky.

## Podstata vynálezu

Autoři předloženého vynálezu prováděli intenzivní studii sloučenin s prodlužujícím účinkem na funkční refrakterní fázi více selektivně pro atriový sval než ventrikulární sval a zjistili, že sloučenina obecného vzorce I má prodlužující účinek na funkční refrakterní fázi selektivně pro atriový sval bez jakéhokoliv vlivu na refrakterní fázi ventrikulárního svalu a parametry akčního potenciálu.

Autoři předloženého vynálezu studovali pečlivě benzopyranové deriváty a zjistili, že sloučenina vzorce I má silný prodlužující účinek na funkční refrakterní fázi a je užitečná jako antiarytmikum. Předložený vynález je založen na tomto objevu.

Předložený vynález se týká benzopyranového derivátu vzorce I



kde

$R^1$  a  $R^2$  představují každý nezávisle atom vodíku,  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu, přičemž tato alkylová skupina může být popřípadě substituována atomem halogenu,  $C_{1-6}$ alkoxyskupinou nebo hydroxyskupinou; nebo fenylovou skupinu, přičemž tato fenylová skupina může být popřípadě substituována atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou,  $C_{1-6}$ alkylovou skupinou nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinou,  $R^3$  představuje hydroxyskupinu nebo  $C_{1-6}$ alkylkarbonyloxyskupinu,  $R^4$  představuje atom vodíku nebo  $R^3$  a  $R^4$  dohromady tvoří vazbu,

m představuje celé číslo 0 až 4,  
 n představuje celé číslo 0 až 4,  
 Y je nepřítomný nebo představuje  $CR^{11}R^{12}$ , kde  $R^{11}$  a  $R^{12}$  každý nezávisle představuje atom vodíku nebo  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu,  $R^5$  představuje arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, přičemž arylová skupina a heteroarylová skupina může být popřípadě substituována  $q(R^{10})$ , kde  $R^{10}$  představuje atom halogenu, hydroxyskupinu,  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu, přičemž tato alkylová skupina může být popřípadě substituována atomem halogenu nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinou; nebo  $R^{10}$  představuje nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, formamidovou skupinu, aminoskupinu,  $C_{1-6}$ alkylaminoskupinu, di- $C_{1-6}$ alkylaminoskupinu,  $C_{1-6}$ alkylkarbonylaminoskupinu,  $C_{1-6}$ alkylsulfonaminoskupinu, aminokarbonylovou skupinu,  $C_{1-6}$ alkylaminokarbonylovou skupinu, di- $C_{1-6}$ alkylaminokarbonylovou skupinu,  $C_{1-6}$ alkylkarbonylovou skupinu,  $C_{1-6}$ alkoxykarbonylovou skupinu, aminosulfonylovou skupinu,  $C_{1-6}$ alkylsulfonylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo arylkarbonylovou skupinu, q představuje celé číslo 1 až 3, a každý  $R^{10}$  může být stejný nebo odlišný, pokud q představuje 2 nebo 3,  
 $R^6$  představuje atom vodíku nebo  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu,  
 $R^7$  představuje atom vodíku nebo  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu,  
 X je nepřítomný nebo představuje  $C=O$  nebo  $SO_2$ ,  
 $R^8$  představuje atom vodíku,  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu, přičemž tato alkylová skupina může být popřípadě substituována atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinou; nebo  $C_{3-6}$ cykloalkylovou skupinu a  
 $R^9$  představuje atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu nebo kyanoskupinu;  
 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučenina podle předloženého vynálezu má silný prodlužující účinek na funkční refrakterní fázi a může se použít jako léčivo pro léčení arytmie.

Jednotlivé substituenty v sloučenině I podle předloženého vynálezu jsou specificky vysvětleny následujícím způsobem.

V tomto textu „n“ znamená normální, „o“ znamená ortho, „m“ znamená meta a „p“ znamená para.

Jako C<sub>1-6</sub>alkylové skupiny se mohou uvést methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, isopentyl, neopentyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 1-methyl-n-pentyl, 1,1,2-trimethyl-n-propyl, 1,2,2-trimethyl-n-propyl, 3,3-dimethyl-n-butyl, trifluormethyl, trifluorethyl, pentafluorethyl, kyanomethyl a hydroxymethyl atd.

Přednostně se mohou uvést methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl a n-butyl.

Jako atomy halogenu se mohou uvést atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu. Přednostně se mohou uvést atom fluoru, atom chloru a atom bromu.

Jako C<sub>1-6</sub>alkoxyskupiny se mohou uvést methoxy, trifluormethoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sek.butoxy, terc.butoxy, 1-pentyloxy, 2-pentyloxy, 3-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, 2,2-dimethylpropoxy, 1-hexyloxy, 2-hexyloxy, 3-hexyloxy, 1-methyl-n-pentyloxy, 1,1,2-trimethyl-n-propoxy, 1,2,2-trimethyl-n-propoxy a 3,3-dimethyl-n-butoxy atd.

Přednostně se mohou uvést methoxy, ethoxy, n-propoxy a isopropoxy.

Jako C<sub>1-6</sub>alkylkarbonyloxyskupiny se mohou uvést methylkarbonyloxy, ethylkarbonyloxy, n-propylkarbonyloxy, isopropylkarbonyloxy, n-butylkarbonyloxy, sek.butylkarbonyloxy, isobutylkarbonyloxy, terc.butylkarbonyloxy, 1-pentylkarbonyloxy, 2-pentylkarbonyloxy, 3-pentylkarbonyloxy,

isopentylkarbonyloxy, neopentylkarbonyloxy, terc.pentylkarbonyloxy, 1-hexylkarbonyloxy, 2-hexylkarbonyloxy, 3-hexylkarbonyloxy, 1-methyl-n-pentylkarbonyloxy, 1,1,2-trimethyl-n-propylkarbonyloxy, 1,2,2-trimethyl-n-propylkarbonyloxy a 3,3-dimethyl-n-butylkarbonyloxy atd.

Přednostně se mohou uvést methylkarbonyloxy, ethylkarbonyloxy, n-propylkarbonyloxy, isopropylkarbonyloxy, n-butylkarbonyloxy a terc.butylkarbonyloxy.

Jako arylové skupiny se mohou uvést fenyl, bifenyl, naftyl, antryl a fenantryl atd.

Přednostně se mohou uvést fenyl, bifenyl a naftyl.

Jako heteroarylové skupiny se mohou uvést 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-pyranyl, 3-pyranyl, 4-pyranyl, 2-benzofuranyl, 3-benzofuranyl, 4-benzofuranyl, 5-benzofuranyl, 6-benzofuranyl, 7-benzofuranyl, 1-isobenzofuranyl, 4-isobenzofuranyl, 5-isobenzofuranyl, 2-benzothienyl, 3-benzothienyl, 4-benzothienyl, 5-benzothienyl, 6-benzothienyl, 7-benzothienyl, 1-isobenzothienyl, 4-isobenzothienyl, 5-isobenzothienyl, 2-chromenyl, 3-chromenyl, 4-chromenyl, 5-chromenyl, 6-chromenyl, 7-chromenyl, 8-chromenyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 1-indolizinyl, 2-indolizinyl, 3-indolizinyl, 5-indolizinyl, 6-indolizinyl, 7-indolizinyl, 8-indolizinyl, 1-isoindolyl, 4-isoindolyl, 5-isoindolyl, 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl, 7-indolyl, 1-indazolyl, 2-indazolyl, 3-indazolyl, 4-indazolyl, 5-indazolyl, 6-indazolyl, 7-indazolyl, 1-puriny, 2-puriny, 3-puriny, 6-puriny, 7-puriny, 8-puriny,

2-chinolyl, 3-chinolyl, 4-chinolyl, 5-chinolyl, 6-chinolyl, 7-chinolyl, 8-chinolyl, 1-isochinolyl, 3-isochinolyl, 4-isochinolyl, 5-isochinolyl, 6-isochinolyl, 7-isochinolyl, 8-isochinolyl, 1-ftalazinyl, 5-ftalazinyl, 6-ftalazinyl, 2-naftyridinyl, 3-naftyridinyl, 4-naftyridinyl, 2-chinoxalinylnyl, 5-chinoxalinylnyl, 6-chinoxalinylnyl, 2-chinazolinyl, 4-chinazolinyl, 5-chinazolinyl, 6-chinazolinyl, 7-chinazolinyl, 8-chinazolinyl, 3-cinnolinyl, 4-cinnolinyl, 5-cinnolinyl, 6-cinnolinyl, 7-cinnolinyl, 8-cinnolinyl, 2-pteridinyl, 4-pteridinyl, 6-pteridinyl, 7-pteridinyl a 3-furazanyl atd.

Přednostně se mohou uvést 2-pyridyl, 3-pyridyl a 4-pyridyl atd.

Jako  $C_{1-6}$ alkylaminoskupiny se mohou uvést methyلامino, ethyلامino, n-propyلامino, isopropyلامino, cyklopropyلامino, n-butyلامino, isobutyلامino, sek.butyلامino, terc.butyلامino, cyklobutyلامino, 1-pentyلامino, 2-pentyلامino, 3-pentyلامino, isopentyلامino, neopentyلامino, terc.pentyلامino, cyklopentyلامino, 1-hexyلامino, 2-hexyلامino, 3-hexyلامino, cyklohexyلامino, 1-methyl-n-pentyلامino, 1,1,2-trimethyl-n-propyلامino, 1,2,2-trimethyl-n-propyلامino a 3,3-dimethyl-n-butyلامino atd.

Přednostně se mohou uvést methyلامino, ethyلامino, n-propyلامino, isopropyلامino a n-butyلامino.

Jako di- $C_{1-6}$ alkylaminoskupiny se mohou uvést dimethyلامino, diethyلامino, di-n-propyلامino, diisopropyلامino, dicyklopropyلامino, di-n-butyلامino, diisobutyلامino, disek.butyلامino, diterc.butyلامino, dicyklobutyلامino, di-1-pentyلامino, di-2-pentyلامino, di-3-pentyلامino, diisopentyلامino, dineopentyلامino, diterc.pentyلامino, dicyklopentyلامino, di-1-hexyلامino, di-2-hexyلامino, di-3-hexyلامino, dicyklohexyلامino, di-(1-methyl-n-pentyl)amino, di-(1,1,2-trimethyl-n-propyl)amino, di-(1,2,2-trimethyl-n-

-propyl)amino, di-(3,3-dimethyl-n-butyl)amino, methyl(ethyl)-amino, methyl(n-propyl)amino, methyl(isopropyl)amino, methyl(cyklopropyl)amino, methyl(n-butyl)amino, methyl(isobutyl)amino, methyl(sek.butyl)amino, methyl(terc.butyl)amino, methyl(cyklobutyl)amino, ethyl(n-propyl)amino, ethyl(isopropyl)amino, ethyl(cyklopropyl)amino, ethyl(n-butyl)amino, ethyl(isobutyl)amino, ethyl(sek.butyl)amino, ethyl(terc.butyl)amino, ethyl(cyklobutyl)amino, n-propyl(isopropyl)amino, n-propyl(cyklopropyl)amino, n-propyl(n-butyl)amino, n-propyl(isobutyl)amino, n-propyl(sek.butyl)amino, n-propyl(terc.butyl)amino, n-propyl(cyklobutyl)amino, isopropyl(cyklopropyl)amino, isopropyl(n-butyl)amino, isopropyl(isobutyl)amino, isopropyl(sek.butyl)amino, isopropyl(terc.butyl)amino, isopropyl(cyklobutyl)amino, cyklopropyl(n-butyl)amino, cyklopropyl(isobutyl)amino, cyklopropyl(sek.butyl)amino, cyklopropyl(terc.butyl)amino, cyklopropyl(cyklobutyl)amino, n-butyl(isobutyl)amino, n-butyl(sek.butyl)amino, n-butyl(terc.butyl)amino, n-butyl(cyklobutyl)amino, isobutyl(sek.butyl)amino, isobutyl(terc.butyl)amino, isobutyl(cyklobutyl)amino, sek.butyl(terc.butyl)amino, sek.butyl(cyklobutyl)amino a terc.butyl(cyklobutyl)amino atd.

Přednostně se mohou uvést dimethylamino, diethylamino, di-n-propylamino, diisopropylamino a di-n-butylamino.

Jako C<sub>1-6</sub>alkylkarbonylamínoskupiny se mohou uvést methylkarbonylamino, ethylkarbonylamino, n-propylkarbonylamino, isopropylkarbonylamino, n-butylkarbonylamino, isobutylkarbonylamino, sek.butylkarbonylamino, terc.butylkarbonylamino, 1-pentylkarbonylamino, 2-pentylkarbonylamino, 3-pentylkarbonylamino, isopentylkarbonylamino, neopentylkarbonylamino, terc.pentylkarbonylamino, 1-hexylkarbonylamino, 2-hexylkarbonylamino a 3-hexylkarbonylamino atd.



Přednostně se mohou uvést methylkarbonylamino, ethylkarbonylamino, n-propylkarbonylamino, isopropylkarbonylamino a n-butylkarbonylamino.

Jako C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylamínoskupiny se mohou uvést methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino, n-propylsulfonylamino, isopropylsulfonylamino, n-butylsulfonylamino, isobutylsulfonylamino, sek.butylsulfonylamino, terc.butylsulfonylamino, 1-pentylsulfonylamino, 2-pentylsulfonylamino, 3-pentylsulfonylamino, isopentylsulfonylamino, neopentylsulfonylamino, terc.pentylsulfonylamino, 1-hexylsulfonylamino, 2-hexylsulfonylamino a 3-hexylsulfonylamino atd.

Přednostně se mohou uvést methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino, n-propylsulfonylamino, isopropylsulfonylamino a n-butylsulfonylamino.

Jako C<sub>1-6</sub>alkylaminokarbonylskupiny se mohou uvést methylaminokarbonyl, ethylaminokarbonyl, n-propylaminokarbonyl, isopropylaminokarbonyl, n-butylaminokarbonyl, isobutylaminokarbonyl, sek.butylaminokarbonyl, terc.butylaminokarbonyl, 1-pentylaminokarbonyl, 2-pentylaminokarbonyl, 3-pentylaminokarbonyl, isopentylaminokarbonyl, neopentylaminokarbonyl, terc.pentylaminokarbonyl, 1-hexylaminokarbonyl, 2-hexylaminokarbonyl a 3-hexylaminokarbonyl atd.

Přednostně se mohou uvést methylaminokarbonyl, ethylaminokarbonyl, n-propylaminokarbonyl, isopropylaminokarbonyl a n-butylaminokarbonyl.

Jako di-C<sub>1-6</sub>alkylaminokarbonylskupiny se mohou uvést dimethylaminokarbonyl, diethylaminokarbonyl, di-n-propylaminokarbonyl, diisopropylaminokarbonyl, dicyklopropylaminokarbonyl, di-n-butylaminokarbonyl, diisobutylaminokarbonyl, di sek.butylaminokarbonyl, diterc.butylaminokarbonyl, dicyklobutylaminokarbonyl, di-1-pentylaminokarbonyl, di-2-

-pentylaminokarbonyl, di-3-pentylaminokarbonyl, diisopentylaminokarbonyl, dineopentylaminokarbonyl, diterc.pentylaminokarbonyl, dicyklopentylaminokarbonyl, di-1-hexylaminokarbonyl, di-2-hexylaminokarbonyl a di-3-hexylaminokarbonyl atd.

Přednostně se mohou uvést dimethylaminokarbonyl, diethylaminokarbonyl, di-n-propylaminokarbonyl, diisopropylaminokarbonyl, dicyklopropylaminokarbonyl a di-n-butylaminokarbonyl.

Jako  $C_{1-6}$ alkylkarbonylskupiny se mohou uvést methylkarbonyl, ethylkarbonyl, n-propylkarbonyl, isopropylkarbonyl, n-butylkarbonyl, isobutylkarbonyl, sek.butylkarbonyl, terc.butylkarbonyl, 1-pentylkarbonyl, 2-pentylkarbonyl, 3-pentylkarbonyl, isopentylkarbonyl, neopentylkarbonyl, terc.pentylkarbonyl, 1-hexylkarbonyl, 2-hexylkarbonyl a 3-hexylkarbonyl.

Přednostně se mohou uvést methylkarbonyl, ethylkarbonyl, n-propylkarbonyl, isopropylkarbonyl a n-butylkarbonyl.

Jako  $C_{1-6}$ alkoxykarbonylskupiny se mohou uvést methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, n-propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, n-butoxykarbonyl, sek.butoxykarbonyl, isobutoxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl, 1-pentyloxykarbonyl, 2-pentyloxykarbonyl, 3-pentyloxykarbonyl, isopentyloxykarbonyl, neopentyloxykarbonyl, terc.pentyloxykarbonyl, 1-hexyloxykarbonyl, 2-hexyloxykarbonyl a 3-hexyloxykarbonyl atd.

Přednostně se mohou uvést methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, n-propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, n-butoxykarbonyl, isobutoxykarbonyl, sek.butoxykarbonyl a terc.butoxykarbonyl.

Jako  $C_{1-6}$ alkylsulfonylové skupiny se mohou uvést methansulfonyl a ethansulfonyl.

Jako arylkarbonylové skupiny se mohou uvést benzoyl, p-methylbenzoyl, p-terc.butylbenzoyl, p-methoxybenzoyl, p-chlorbenzoyl, p-nitrobenzoyl a p-kyanobenzoyl.

Přednostně se mohou uvést benzoyl, p-nitrobenzoyl a p-kyanobenzoyl.

Jako C<sub>3-6</sub>cykloalkylové skupiny se mohou uvést cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl atd.

Přednostně se mohou uvést cyklopropyl, cyklobutyl a cyklohexyl.

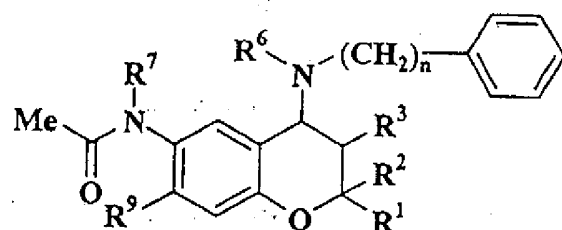
Jako přednostní sloučeniny použité v předloženém vynálezu se mohou uvést následující sloučeniny.

- (1) Benzopyranový derivát vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> představují oba methylové skupiny, R<sup>3</sup> představuje hydroxyskupinu a R<sup>4</sup> představuje atom vodíku.
- (2) Benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle výše uvedeného bodu (1), kde R<sup>5</sup> představuje atom vodíku nebo nitroskupinu.
- (3) Benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle výše uvedeného bodu (2), kde X představuje C=O a kde R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> oba představují atomy vodíku.
- (4) Benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle výše uvedeného bodu (3), kde R<sup>5</sup> představuje benzenový kruh, Y je nepřítomný, m představuje 0 a n představuje 1 nebo 2.
- (5) Benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle výše uvedeného bodu (4), kde R<sup>8</sup> představuje alkylovou skupinu, R<sup>9</sup> představuje nitroskupinu a n představuje 2.

Specifické příklady sloučenin, které se mohou použít v předloženém vynálezu, jsou uvedeny dále, ale předložený vynález není tímto omezen. „Me“ zde znamená methylovou skupinu, „Et“ znamená ethylovou skupinu, „Pr“ znamená propylovou skupinu, „Bu“ znamená butylovou skupinu, „Pen“ znamená pentylovou skupinu, „Hex“ znamená hexylovou skupinu, „Ph“ znamená fenylovou skupinu, „Ac“ znamená acetylovou

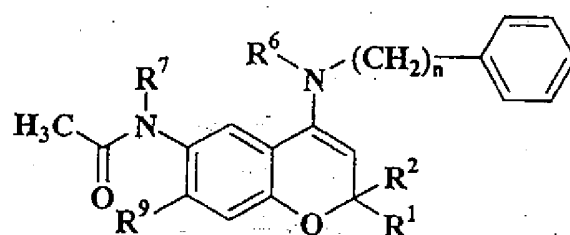
skupinu ( $\text{COCH}_3$ ), „-“ znamená vazbu, „i“ znamená iso, „c“  
znamená cyklo, „s“ znamená sekundární, „t“ znamená terciární.

Tabulka 1



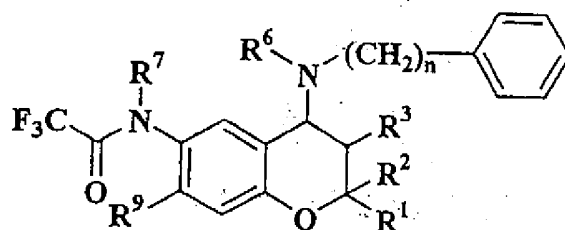
| R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup>                   | R <sup>3</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>9</sup>  | n |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|---|
| H                                | H                                | OH             | H              | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | OH             | Me             | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | Et             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Pr           | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | i-Pr           | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Bu           | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | OH             | i-Bu           | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | t-Bu           | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Pen          | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Hex          | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | Me             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | Et             | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OCOMe          | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OCOEt          | H              | H              | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | H              | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | H              | NO <sub>2</sub> | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | H              | NO <sub>2</sub> | 4 |
| Ph                               | Ph                               | OH             | H              | i-Pr           | NO <sub>2</sub> | 4 |
| Et                               | Et                               | OH             | H              | n-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Pr                             | n-Pr                             | OH             | H              | i-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Pr                             | i-Pr                             | OH             | H              | t-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Bu                             | n-Bu                             | OH             | H              | n-Pen          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Bu                             | i-Bu                             | OH             | H              | n-Hex          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| t-Bu                             | t-Bu                             | OH             | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 3 |
| n-Pen                            | n-Pen                            | OH             | H              | H              | Cl              | 3 |
| n-Hex                            | n-Hex                            | OH             | H              | H              | F               | 3 |
| CF <sub>3</sub>                  | CF <sub>3</sub>                  | OH             | H              | H              | Br              | 3 |
| CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | OH             | H              | H              | CN              | 3 |

Tabulka 2



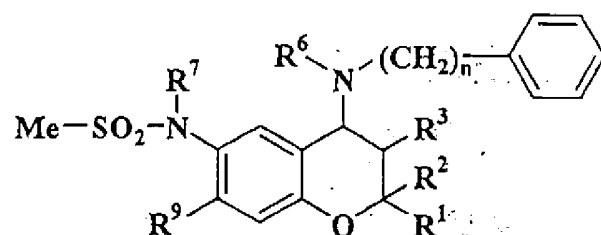
| R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup>                   | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>9</sup>  | n |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---|
| H                                | H                                | H              | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | Me             | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | Et             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | n-Pr           | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | i-Pr           | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | n-Bu           | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | i-Bu           | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | t-Bu           | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | n-Pen          | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | n-Hex          | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | Me             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | Et             | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | H              | H              | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 1 |
| Me                               | Me                               | H              | Et             | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | H              | n-Pr           | NO <sub>2</sub> | 3 |
| Ph                               | Ph                               | H              | i-Pr           | NO <sub>2</sub> | 4 |
| Et                               | Et                               | H              | n-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Pr                             | n-Pr                             | H              | i-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Pr                             | i-Pr                             | H              | t-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Bu                             | n-Bu                             | H              | n-Pen          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Bu                             | i-Bu                             | H              | n-Hex          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| t-Bu                             | t-Bu                             | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 3 |
| n-Pen                            | n-Pen                            | H              | H              | Cl              | 3 |
| n-Hex                            | n-Hex                            | H              | H              | F               | 3 |
| CF <sub>3</sub>                  | CF <sub>3</sub>                  | H              | H              | Br              | 3 |
| CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | H              | H              | CN              | 3 |

Tabulka 3



| R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup>                   | R <sup>3</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>9</sup>  | n |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|---|
| H                                | H                                | OH             | H              | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | OH             | Me             | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | Et             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Pr           | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | i-Pr           | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Bu           | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | OH             | i-Bu           | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | t-Bu           | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Pen          | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Hex          | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | Me             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | Et             | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OCOMe          | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OCOEt          | H              | H              | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | Et             | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | n-Pr           | NO <sub>2</sub> | 3 |
| Ph                               | Ph                               | OH             | H              | i-Pr           | NO <sub>2</sub> | 4 |
| Et                               | Et                               | OH             | H              | n-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Pr                             | n-Pr                             | OH             | H              | i-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Pr                             | i-Pr                             | OH             | H              | t-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Bu                             | n-Bu                             | OH             | H              | n-Pen          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Bu                             | i-Bu                             | OH             | H              | n-Hex          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| t-Bu                             | t-Bu                             | OH             | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 3 |
| n-Pen                            | n-Pen                            | OH             | H              | H              | Cl              | 3 |
| n-Hex                            | n-Hex                            | OH             | H              | H              | F               | 3 |
| CF <sub>3</sub>                  | CF <sub>3</sub>                  | OH             | H              | H              | Br              | 3 |
| CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | OH             | H              | H              | CN              | 3 |

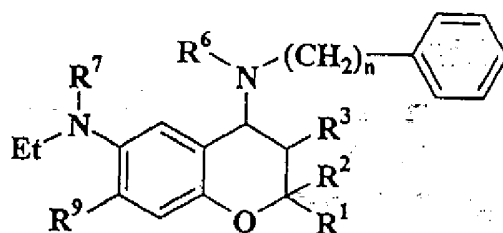
Tabulka 4



| R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup>                   | R <sup>3</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>9</sup>  | n |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|---|
| H                                | H                                | OH             | H              | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | OH             | Me             | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | Et             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Pr           | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | i-Pr           | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Bu           | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | OH             | i-Bu           | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | t-Bu           | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Pen          | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Hex          | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | Me             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | Et             | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OCOMe          | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OCOEt          | H              | H              | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | Et             | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | n-Pr           | NO <sub>2</sub> | 3 |
| Ph                               | Ph                               | OH             | H              | i-Pr           | NO <sub>2</sub> | 4 |
| Et                               | Et                               | OH             | H              | n-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Pr                             | n-Pr                             | OH             | H              | i-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Pr                             | i-Pr                             | OH             | H              | t-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Bu                             | n-Bu                             | OH             | H              | n-Pen          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Bu                             | i-Bu                             | OH             | H              | n-Hex          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| t-Bu                             | t-Bu                             | OH             | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 3 |
| n-Pen                            | n-Pen                            | OH             | H              | H              | Cl              | 3 |
| n-Hex                            | n-Hex                            | OH             | H              | H              | F               | 3 |
| CF <sub>3</sub>                  | CF <sub>3</sub>                  | OH             | H              | H              | Br              | 3 |
| CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | OH             | H              | H              | CN              | 3 |

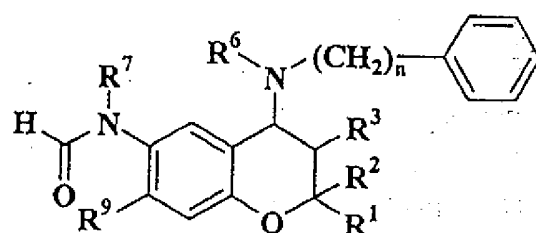


Tabulka 5



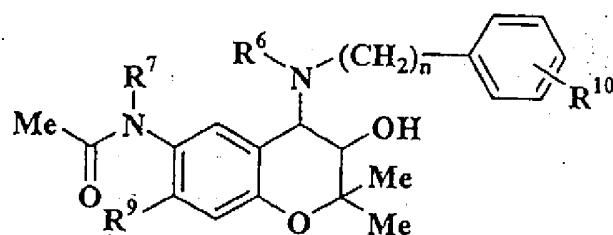
| R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup>                   | R <sup>3</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>9</sup>  | n |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|---|
| H                                | H                                | OH             | H              | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | OH             | Me             | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | Et             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Pr           | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | i-Pr           | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Bu           | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | OH             | i-Bu           | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | t-Bu           | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Pen          | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Hex          | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | Me             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | Et             | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OCOMe          | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OCOEt          | H              | H              | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | Et             | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | n-Pr           | NO <sub>2</sub> | 3 |
| Ph                               | Ph                               | OH             | H              | i-Pr           | NO <sub>2</sub> | 4 |
| Et                               | Et                               | OH             | H              | n-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Pr                             | n-Pr                             | OH             | H              | i-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Pr                             | i-Pr                             | OH             | H              | t-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Bu                             | n-Bu                             | OH             | H              | n-Pen          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Bu                             | i-Bu                             | OH             | H              | n-Hex          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| t-Bu                             | t-Bu                             | OH             | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 3 |
| n-Pen                            | n-Pen                            | OH             | H              | H              | Cl              | 3 |
| n-Hex                            | n-Hex                            | OH             | H              | H              | F               | 3 |
| CF <sub>3</sub>                  | CF <sub>3</sub>                  | OH             | H              | H              | Br              | 3 |
| CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | OH             | H              | H              | CN              | 3 |

Tabulka 6



| R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup>                   | R <sup>3</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>9</sup>  | n |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|---|
| H                                | H                                | OH             | H              | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | OH             | Me             | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | Et             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Pr           | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | i-Pr           | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Bu           | H              | H               | 0 |
| Me                               | Me                               | OH             | i-Bu           | H              | H               | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | t-Bu           | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Pen          | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OH             | n-Hex          | H              | H               | 4 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | Me             | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | Et             | H              | H               | 3 |
| Me                               | Me                               | OCOMe          | H              | H              | H               | 2 |
| Me                               | Me                               | OCOEt          | H              | H              | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 1 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | Et             | NO <sub>2</sub> | 2 |
| Me                               | Me                               | OH             | H              | n-Pr           | NO <sub>2</sub> | 3 |
| Ph                               | Ph                               | OH             | H              | i-Pr           | NO <sub>2</sub> | 4 |
| Et                               | Et                               | OH             | H              | n-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Pr                             | n-Pr                             | OH             | H              | i-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Pr                             | i-Pr                             | OH             | H              | t-Bu           | NO <sub>2</sub> | 2 |
| n-Bu                             | n-Bu                             | OH             | H              | n-Pen          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| i-Bu                             | i-Bu                             | OH             | H              | n-Hex          | NO <sub>2</sub> | 2 |
| t-Bu                             | t-Bu                             | OH             | H              | Me             | NO <sub>2</sub> | 3 |
| n-Pen                            | n-Pen                            | OH             | H              | H              | Cl              | 3 |
| n-Hex                            | n-Hex                            | OH             | H              | H              | F               | 3 |
| CF <sub>3</sub>                  | CF <sub>3</sub>                  | OH             | H              | H              | Br              | 3 |
| CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | OH             | H              | H              | CN              | 3 |

Tab. 7



| R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>9</sup>  | R <sup>10</sup>       | n |
|----------------|----------------|-----------------|-----------------------|---|
| H              | H              | H               | p-MeO                 | 0 |
| Me             | H              | H               | p-MeO                 | 1 |
| H              | H              | NO <sub>2</sub> | p-MeO                 | 2 |
| n-Pr           | H              | H               | p-MeO                 | 3 |
| i-Pr           | H              | H               | p-MeO                 | 4 |
| n-Bu           | H              | H               | m-MeO                 | 0 |
| i-Bu           | H              | H               | o-MeO                 | 1 |
| t-Bu           | H              | H               | p-Me                  | 2 |
| n-Pen          | H              | H               | p-Et                  | 3 |
| n-Hex          | H              | H               | m-Et                  | 4 |
| H              | H              | H               | o-Et                  | 2 |
| H              | H              | NO <sub>2</sub> | p-Cl                  | 2 |
| Et             | H              | H               | p-F                   | 3 |
| H              | H              | NO <sub>2</sub> | p-OH                  | 2 |
| H              | H              | NO <sub>2</sub> | p-OH                  | 2 |
| H              | Me             | NO <sub>2</sub> | p-NO <sub>2</sub>     | 1 |
| H              | Et             | NO <sub>2</sub> | p-CN                  | 2 |
| H              | n-Pr           | NO <sub>2</sub> | p-NMe <sub>2</sub>    | 3 |
| H              | i-Pr           | NO <sub>2</sub> | p-NHMe                | 4 |
| H              | n-Bu           | NO <sub>2</sub> | p-CO <sub>2</sub> H   | 2 |
| H              | i-Bu           | NO <sub>2</sub> | m-CO <sub>2</sub> Et  | 2 |
| H              | t-Bu           | NO <sub>2</sub> | m-OMe                 | 2 |
| H              | H              | NO <sub>2</sub> | p-NO <sub>2</sub>     | 2 |
| H              | n-Hex          | NO <sub>2</sub> | p-NMe <sub>2</sub>    | 2 |
| H              | Me             | NO <sub>2</sub> | p-NHMe                | 3 |
| H              | H              | NO <sub>2</sub> | p-NH <sub>2</sub>     | 2 |
| H              | H              | F               | p-Et                  | 3 |
| H              | H              | Br              | p-Pr                  | 3 |
| H              | H              | CN              | p-CH <sub>2</sub> OMe | 3 |

Sloučenina podle předloženého vynálezu má asymetrické atomy uhlíku v poloze 3 a v poloze 4, a tedy na základě asymetrických atomů uhlíku existují její optické izomery, které se mohou použít při aplikaci podle předloženého vynálezu podobně jako její racemáty. Dále se může na základě konfigurace v poloze 3 a poloze 4 zahrnout cis- nebo trans-izomer, ale přednostní je trans-izomer.

Dále, když tyto sloučeniny mohou tvořit své soli, jako účinné složky se mohou použít rovněž jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Jako farmaceuticky přijatelné soli se mohou uvést hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, methansulfonáty, acetáty, benzoáty, tartaráty, fosforečnany, laktáty, maleáty, fumaráty, maláty, glukonáty a salicyláty atd.

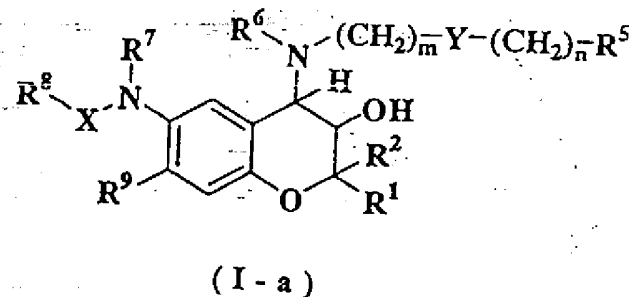
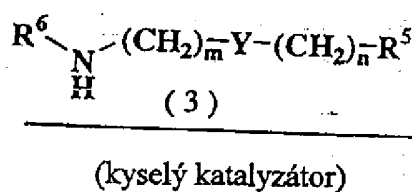
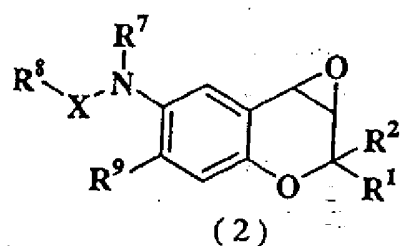
Přednostně se mohou uvést hydrochloridy a methansulfonáty.

Dále je ilustrován způsob přípravy sloučeniny podle předloženého vynálezu.

Sloučeniny vzorce I, ve kterých  $R^4$  představuje atom vodíku a  $R^3$  představuje hydroxyskupinu, přičemž těmito sloučeninami jsou sloučeniny vzorce I-a, se mohou získat reakcí sloučeniny obecného vzorce 2 se sloučeninou 3 v inertním rozpouštědle, jak znázorňuje následující reakční schéma.

Sloučenina obecného vzorce 2 se může syntetizovat podle známých metod (metody popsané v práci J. M. Evans et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1127, J. Med. Chem. 1986, 29, 2194, J. T. North et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 3397, a rovněž ve

zveřejněné japonské patentové přihlášce č. Sho 56-57785, ve zveřejněné japonské patentové přihlášce č. Sho 56-57786, ve zveřejněné japonské patentové přihlášce č. Sho 58-188880, ve zveřejněné japonské patentové přihlášce č. Hei 2-141, ve zveřejněné japonské patentové přihlášce č. Hei 10-87650 a ve zveřejněné japonské patentové přihlášce č. Hei 11-209366, atd.).



V tomto schématu  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $m$  a  $n$  mají význam uvedený výše.

Jako rozpouštědla použitá při reakci sloučeniny obecného vzorce 2 se sloučeninou 3 se mohou uvést následující rozpouštědla.

Uvést se mohou rozpouštědla sulfoxidového typu, jako je například dimethylsulfoxid; rozpouštědla amidového typu, jako je například dimethylformamid nebo dimethylacetamid; rozpouštědla etherového typu, jako je například ethylether, dimethoxyethan nebo tetrahydrofuran; rozpouštědla halogenového typu, jako je například dichlormethan, chloroform a dichlorethan; rozpouštědla nitrilového typu, jako je například acetonitril a propionitril; rozpouštědla na bázi

aromatických uhlovodíků, jako je například benzen a toluen; uhlovodíková rozpouštědla, jako je například hexan a heptan; a rozpouštědla esterového typu, jako je například ethylacetát. Dále se reakce může provádět v nepřítomnosti rozpouštědla. Přednostně se mohou uvést rozpouštědla etherového typu a rozpouštědla nitrilového typu.

Reakční teplota je obecně od  $-80^{\circ}\text{C}$  do teploty refluxu reakčního rozpouštědla, přednostně od  $-10^{\circ}\text{C}$  do  $100^{\circ}\text{C}$ .

Molární poměr reakčních látek je v rozsahu 0,5 až 20,0, přednostně 1,0 až 10,0, pro poměr sloučeniny 3 ke sloučenině 2.

Při reakci se může použít kyselý katalyzátor.

Jako kyselé katalyzátory se mohou uvést anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková a kyselina sírová, a rovněž Lewisovy kyseliny, jako je například chlorid hlinitý, chlorid titaničitý, komplex fluoridu boritého a diethyletheru, kyselina chloristá, chloristan lithný, bromid lithný a trifluormethansulfonát ytterbitý atd.

Sloučeniny obecného vzorce I, jiné než sloučeniny vzorce I-a popsané výše (ty sloučeniny vzorce I, ve kterých  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  dohromady tvoří vazbu a ty sloučeniny vzorce I, ve kterých  $\text{R}^4$  představuje atom vodíku a  $\text{R}^3$  představuje  $\text{C}_{1-6}$ alkylkarbonyloxy-skupinu) se mohou připravovat podobným způsobem, jako se popisuje ve zveřejněné japonské patentové přihlášce č. Sho 52-91866 a ve zveřejněné japonské patentové přihlášce č. Hei 10-87650 atd.

Přednostně se mohou uvést bromid lithný, kyselina chloristá a chloristan lithný.

Syntéza opticky aktivních sloučenin zahrnutých do skupiny sloučenin obecného vzorce I se může provést za použití způsobů optického rozkladu (zveřejněná japonská patentová přihláška č. Hei 3-141286, U.S. patent č. 5097037 a evropský patent č. 409165). Dále syntéza opticky aktivních

sloučenin obecného vzorce 2 se může provést za použití asymetrických syntetických metod (zveřejněná japonská národní publikace č. Hei 5-507645, zveřejněná japonská patentová přihláška č. Hei 5-301878, zveřejněná japonská patentová přihláška č. Hei 7-285983, zveřejněná evropská patentová přihláška č. 535377 a U. S. patent č. 5420314).

Jak se popisuje výše, my, autoři vynálezu, jsme zjistili, že sloučenina obecného vzorce I má silný prodlužující účinek na funkční refrakterní fázi. Prodlužující účinek na funkční refrakterní fázi je jednou z funkcí antiarytmického účinku a je důležitým indikátorem, který se může extrapolovat k účinnosti pro klinickou arytmií. Konvenční antiarytmika s prodlužujícím účinkem na funkční refrakterní fázi jako hlavní funkcí (jako například d-sotalol náležící do třídy III klasifikace antiarytmických prostředků podle Vaughana Williamse) mají velmi nebezpečné účinky vyvolávající arytmií, jejíž následkem může být náhlé úmrtí, jako například torsades de pointes založený na extenzi akčního potenciálu ventrikulárního svalu týkajícího se prodlouženého účinku na funkční refrakterní fázi, která je terapeutickým problémem pro arytmií spočívající na atriu (jako je například supraventrikulární tachykardie, chvění atria a fibrilace atria). Za účelem řešení tohoto problému jsme my, autoři předloženého vynálezu, prováděli vyhledávání a studii sloučenin s prodlužujícím účinkem na funkční refrakterní fázi více selektivně pro atriový sval než pro ventrikulární sval a zjistili jsme, že sloučenina obecného vzorce I má prodlužující účinek na funkční refrakterní fázi selektivně pro atriový sval bez jakéhokoliv vlivu na funkční refrakterní fázi ventrikulárního svalu a akční potenciál. Rozdíl mezi předloženým vynálezem a známým stavem techniky je v poskytnutí prodlouženého účinku na funkční refrakterní fázi selektivně pro atriový sval pomocí sloučeniny, která je

prezentována následujícími skutečnostmi; bez jakéhokoliv vlivu na zachovanou fázi akčního potenciálu odstraněného ventrikulárního svalu a bez jakéhokoliv vlivu na elektrokardiogram QT živočicha pod narkózou. Tedy sloučeniny podle předloženého vynálezu nemají žádný účinek vyvolávající arytmií ve ventrikulárním svalu, tedy mohou poskytovat možností bezpečnějšího použití při arytmií spočívající na atriiovém svalu než známé techniky. Způsob podle předloženého vynálezu je užitečný pro terapeutické nebo preventivní použití jako prostředky proti fibrilaci předsíní, prostředky proti předsíňovému chvění a prostředky proti tachykardii předsíní v souvislosti s paroxysmální, chronickou, předoperační, intraoperační nebo pooperační atriiovou arytmií, prevenci tvorby embolu spočívající na atriiové arytmií, prevenci vzniku ventrikulární arytmiie nebo tachykardie zapříčiněné atriiovou arytmií nebo tachykardií a prevenci zhoršení prognózy přežití spočívající na preventivním účinku pro atriiovou arytmií nebo tachykardii, která může vést k ventrikulární arytmií nebo tachykardii.

Předložený vynález poskytuje farmaceutickou kompozici nebo veterinární farmaceutickou kompozici obsahující sloučeninu obecného vzorce I v účinném množství pro tato léčení.

Jako formy podávání sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou uvést parenterální podání prostřednictvím injekcí (subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intra-peritoneální injekce), mastí, čípků a aerosolu nebo orální podání prostřednictvím tablet, kapslí, granulí, pilulek, sirupů, roztoků, emulzí a suspenzí atd.

Výše uvedená farmaceutická nebo veterinární farmaceutická kompozice obsahuje sloučeninu podle předloženého vynálezu v množství přibližně 0,01 až 99,5 % hmotn.,



přednostně přibližně 0,1 až 30 % hmotn. vzhledem k celkové hmotnosti kompozice.

Kromě sloučeniny podle předloženého vynálezu nebo kompozice obsahující tuto sloučeninu mohou být obsaženy jiné farmaceuticky nebo veterinární farmaceuticky účinné sloučeniny.

Dále tyto kompozice mohou obsahovat více sloučenin podle předloženého vynálezu.

Klinické podávané množství se mění v závislosti na věku, hmotnosti a citlivosti pacienta, stupně stavu pacienta atd. a účinné podávané množství je obecně přibližně 0,003 až 1,5 g, přednostně 0,01 až 0,6 g na den pro dospělého pacienta. Pokud je to však potřebné, může se použít množství mimo výše uvedeného rozsahu.

Sloučenina podle předloženého vynálezu se pro podání formuluje konvenčními farmaceutickými prostředky.

Pro orální podání se připravují tablety, granule a pilulky za použití pomocných látek, jako je například sacharóza, laktóza, glukóza, škrob a mannitol; pojiv, jako je například hydroxypropylcelulóza, melasa, arabská guma, želatina, sorbitol, tragant, methylcelulóza a polyvinylpyrolidon; rozvolňovadel, jako je například škrob, karboxymethylcelulóza nebo její vápenatá sůl, mikrokrystalická celulóza a polyethylenglykol; mazadel, jako je například mastek, stearát hořečnatý nebo vápenatý a oxid křemičitý; lubrikačních prostředků, jako je například laurát sodný a glycerol atd.

Injekce, roztoky, emulze, suspenze, sirupy a aerosoly se mohou připravovat za použití rozpouštědel pro účinnou složku, jako je například voda, ethylalkohol, isopropylalkohol, propylenglykol, 1,3-butylenglykol a polyethylenglykol; povrchově aktivních látek, jako je například ester mastných kyselin a sorbitanu, polyoxyethylenový ester mastných kyselin

a sorbitanu, polyoxyethylenový ester mastných kyselin, polyoxyethylenether hydrogenovaného ricinového oleje a lecitinu; suspenzační prostředky, jako je například sodná sůl karboxymethylcelulózy, tragant a přírodní guma, jako je například arabská guma; a konzervační prostředky, jako jsou například estery kyseliny p-hydroxybenzoové, benzalkoniumchlorid a soli kyseliny sorbové atd.

Pro masti, které jsou transdermálními adsorpčními farmaceutickými prostředky, se používá například bílá vazelína, tekutý parafin, vyšší alkoholy, makrogolové masti, hydrofilní masti a gelové základy na bázi vody.

Čípky se připravují za použití například kakaového másla, polyethylenglykolu, lanolínu, triacylglycerolů mastných kyselin, kokosového oleje a polysorbátu atd.

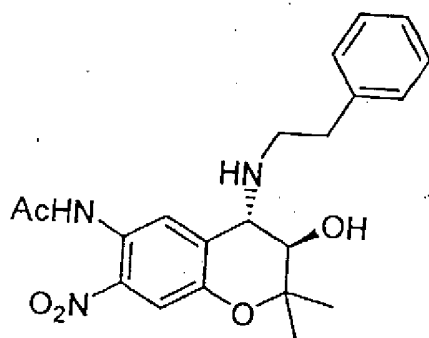
#### Příklady provedení vynálezu

Nyní bude předložený vynález popsán podrobněji s odkazem na následující příklady, které však předložený vynález v žádném ohledu neomezují.

Syntetické příklady

Syntetický příklad 1

*trans*-6-Acetylamino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-4-(2-fenetylamino)-2H-1-benzopyran-3-ol



K roztoku 6-acetylamino-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (500 mg, 1,80 mmol) a chloristanu lithného (766 mg, 7,20 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) se přidal 2-fenetylamin (904  $\mu$ l, 7,20 mmol) při teplotě místnosti a směs se míchala 9 hodin při 65 °C.

Potom se přidal ethylacetát a vytvořená organická fáze se promyla dvakrát nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým.

Po oddestilování rozpouštědla se zbytek čistil středotlakou kolonovou chromatografií (hexan : ethylacetát = 1:1) a potom překrystaloval ze směsi hexanu a ethylacetátu za vzniku požadované látky ve formě žlutých krystalů (výtěžek 61 %). t.t. 172 až 174 °C.

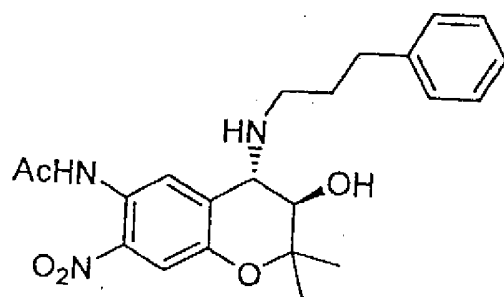
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.60 (br s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.83 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.85–3.00 (m, 2H), 3.47 (d, A část AB,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.67 (d, B část AB,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.21–7.33 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 400  $[\text{M}+1]^+$ , 327 (bp).

Následující sloučeniny se získaly podobným způsobem (syntetické příklady 2 až 36).

#### Syntetický příklad 2

trans-6-Acetylamino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-4-(3-fenylpropylamino)-2H-1-benzopyran-3-ol



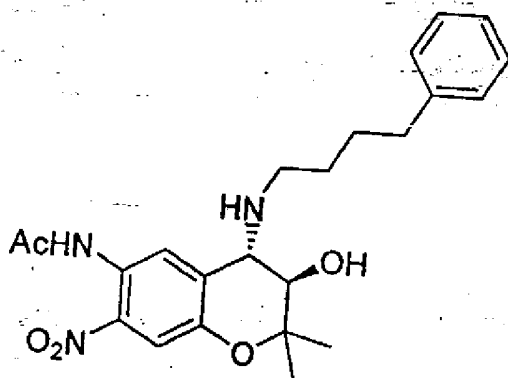
Výtěžek: 71 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.21 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.87 (kvintet,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.94 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.63–2.73 (m, 4H), 3.54 (d, A část AB,  $J=10.3$  Hz, 1H), 3.71 (d, B část AB,  $J=10.3$  Hz, 1H), 7.16–7.23 (m, 3H), 7.25–7.27 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.02 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 413  $[\text{M}]^+$ , 221 (bp)

Syntetický příklad 3

*trans*-6-Acetylamino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-4-(4-fenylbutylamino)-2H-1-benzopyran-3-ol



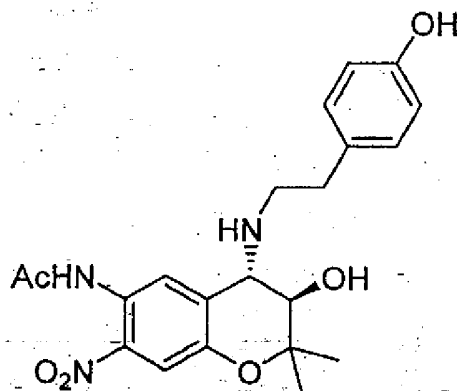
Výtěžek: 50 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.20 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.55–1.60 (m, 2H), 1.63–1.75 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (br s, 2H), 2.62 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 2.58–2.72 (m, 2H), 3.57 (d, A část AB,  $J=10.0$  Hz, 1H), 3.70 (d, část AB,  $J=10.0$  Hz, 1H), 7.15–7.18 (m, 3H), 7.24–7.62 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 427  $[\text{M}]^+$ , 150 (bp).

Syntetický příklad 4

*trans*-6-Acetylamino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-4-[2-(4-hydroxyfenyl)ethylamino]-2H-1-benzopyran-3-ol



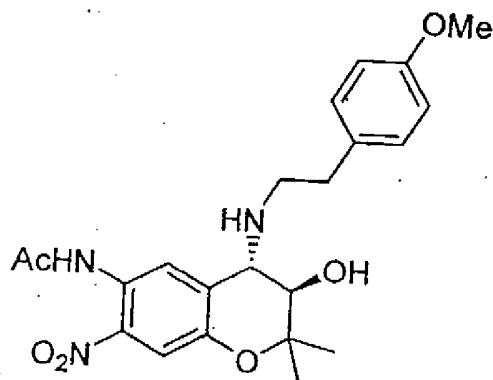
Výtěžek: 29 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.00 (br s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.70–2.85 (m, 3H), 2.86–2.95 (m, 1H), 3.51 (d, A část AB,  $J=10.3$  Hz, 1H), 3.66 (d, B část AB,  $J=10.3$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)

MS (EI)  $m/z$ ; 416  $[M+1]^+$ , 308 (bp).

Syntetický příklad 5

*trans*-6-Acetylamino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-4-[2-(4-methoxyfényl)ethylamino]-2H-1-benzopyran-3-ol



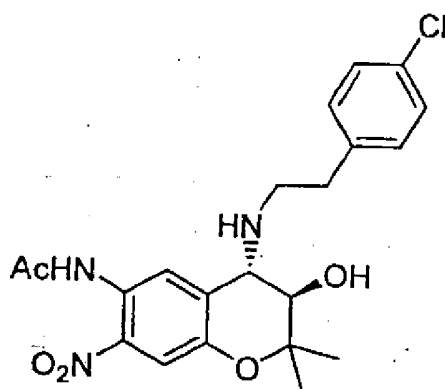
Výtěžek: 18 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.80 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.76–3.00 (m, 4H), 3.56 (d, A část AB,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.77 (d, B část AB,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)

MS (EI)  $m/z$ : 430 $[M+1]^+$ , (bp)

Syntetický příklad 6

*trans*-6-Acetylamino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-4-[2-(4-chlorfenyl)ethylamino]-2H-1-benzopyran-3-ol



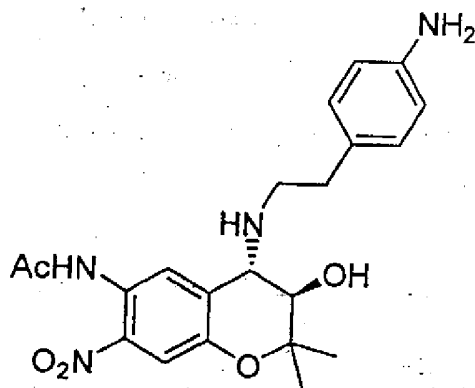
Výtěžek: 66 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.70 (br s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.78 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.84–2.99 (m, 2H), 3.50 (d, A část AB,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.68 (dd, B část AB,  $J = 10.2$  a 1.0 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 434 $[M+1]^+$ , 361 (bp)

Syntetický příklad 7

trans-6-Acetylamino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-4-[2-(4-amino fenyl)ethylamino]-2H-1-benzopyran-3-ol



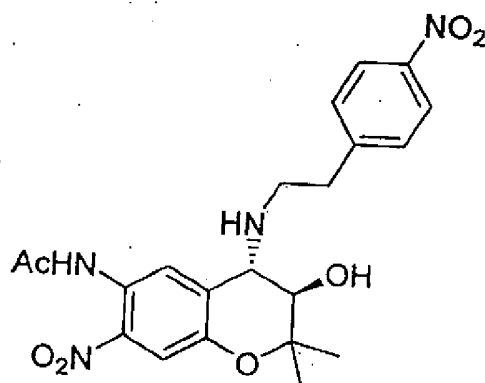
Výtěžek: 40 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.69 (br s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.71 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.79–2.92 (m, 2H), 3.48 (d, A část AB,  $J=10.3$  Hz, 1H), 3.67 (dd, B část AB,  $J=10.3$  a 1.1 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 415  $[\text{M}+1]^+$ , 237 (bp).

Syntetický příklad 8

trans-6-Acetylamino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-4-[2-(4-nitrofenyl)ethylamino]-2H-1-benzopyran-3-ol



Výtěžek: 19 %

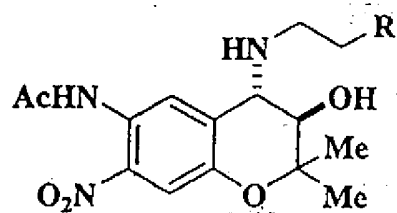
t.t.: 211 až 213 °C (rozklad)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.15 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.05–3.40 (m, 5H), 4.06 (m 1H), 4.51 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 10.14 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 444 $[\text{M}]^+$ , 371 (bp).

Syntetické příklady 9 až 36





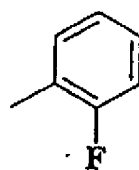

---

 Syntetický příklad č.
 

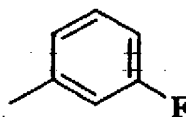
---

R

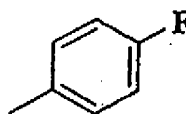
9



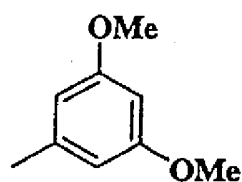
10



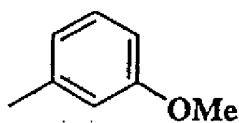
11



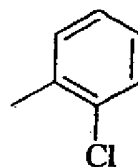
12



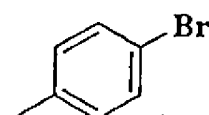
13

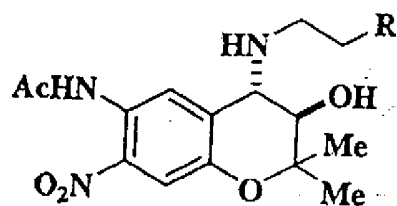


14



15



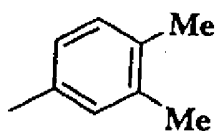



---

Syntetický příklad č. R

---

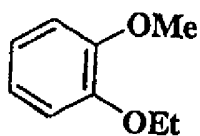
1 6



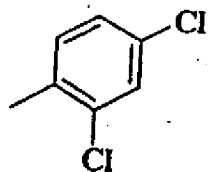
1 7



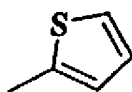
1 8



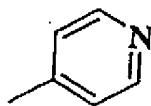
1 9



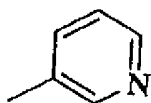
2 0

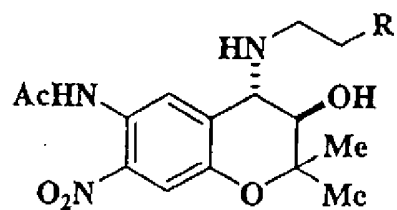


2 1



2 2





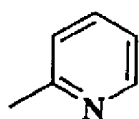

---

 Syntetický příklad č.
 

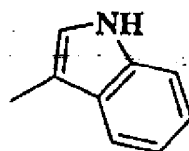
---

R

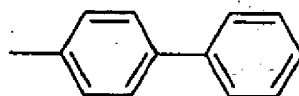
2 3



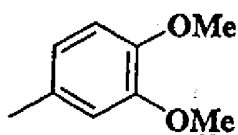
2 4



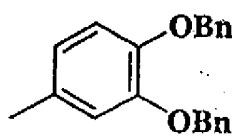
2 5



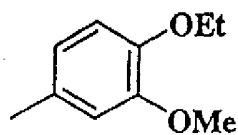
2 6



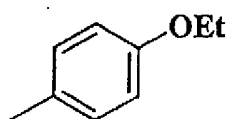
2 7

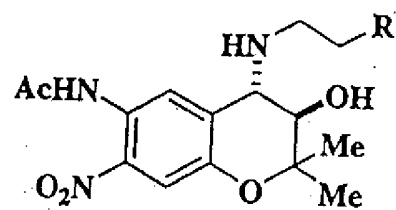


2 8



2 9





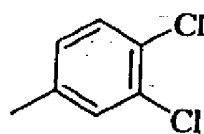

---

 Syntetický příklad č.

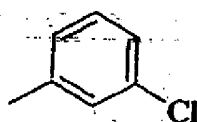
 R
 

---

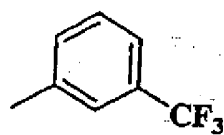
30



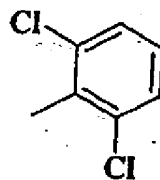
31

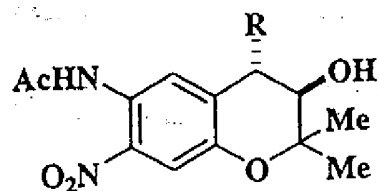


32



33





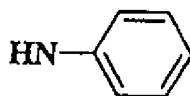

---

 Syntetický příklad č.

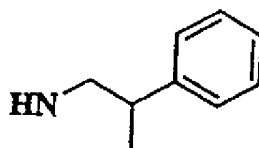
 R
 

---

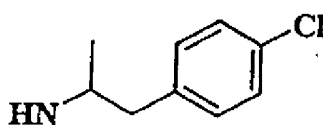
3 4



3 5



3 6




---

 Syntetický příklad 9

Červené krystaly

t.t.: 176,5 až 178,0 °C

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 4H), 3.46 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).
MS (EI) m/z; 418[M+1]<sup>+</sup>, 346, 309, 179 (bp).

## Syntetický příklad 10

Červené krystaly

t.t.: 163,5 až 165,0 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.81-2.99 (m, 4H), 3.49 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.02 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 418[M+1] $^+$ , 344, 298 (bp).

## Syntetický příklad 11

Oranžové krystaly

t.t.: 141,0 až 142,0 °C

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.78-2.97 (m, 4H), 3.49 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 6.99 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J=2.9, 5.5$  Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 417[M] $^+$ , 345, 302, 176 (bp).

## Syntetický příklad 12

Žluté krystaly

t.t.: 151,0 až 152,0 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.77 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.51 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J=2.2$  Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 459[M] $^+$ , 441, 307, 278, 193 (bp).

## Syntetický příklad 13

Červená amorfni látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.78-2.97 (m, 4H), 3.50 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.75-6.83 (m, 3H), 7.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$ ; 430 $[M+1]^+$  (bp).

Syntetický příklad 14

Červené krystaly

t.t.: 171,5 až 1728 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 4H), 3.48 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.34 (dd,  $J = 1.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 433 $[M+1]^+$ , 357, 318 (bp).

Syntetický příklad 15

Žlutá amorfni látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.79 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.50 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 481 $[M+2]^+$ , 479 $[M]^+$ , 406 (bp).

Syntetický příklad 16

Oranžové krystaly

t.t.: 90,0 až 91,0 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 3.50 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 428 $[M+1]^+$ , 356 (bp).

Syntetický příklad 17

Hnědá amorfni látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (brs, 1H), 3.25 (dd,  $J = 2.1, 7.7$  Hz, 2H), 3.52 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 10H), 7.61 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 475 $[M+1]^+$ , 310, 280 (bp).

Syntetický příklad 18

Žluté krystaly

t.t: 186,0 až 188,0 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.78-3.02 (m, 4H), 3.55 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.76 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.11 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.76-6.82 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 473 $[M+1]^+$ , 440, 401, 308 (bp).

Syntetický příklad 19

Hnědá amorfnní látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.84-2.95 (m, 4H), 3.51 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 468 $[M]^+$ , 396, 353 (bp).

Syntetický příklad 20

Žluté krystaly

t.t: 156,0 až 157,0 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.93-3.04 (m, 4H), 3.52 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 3.3, 5.1$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 405 $[M]^+$ , 332, 308 (bp).

Syntetický příklad 21

Hnědé krystaly

t.t: 172,0 až 174,0 °C



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.84 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.90–3.03 (m, 2H), 3.53 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$ ; 401[M+1] $^+$ , 171, 157 (bp).

Syntetický příklad 22

Hnědá amorfnní látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.80–2.87 (m, 3H), 2.93–2.96 (m, 1H), 3.58 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.42 (t,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 400[M] $^+$ , 328, 280 (bp).

Syntetický příklad 23

Oranžové krystaly, t.t: 147,0 až 149,0  $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.94–3.07 (m, 2H), 3.19–3.21 (m, 2H), 3.66 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.76 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.16–7.19 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.63–7.68 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$ ; 400[M] $^+$ , 366, 328, 120 (bp).

Syntetický příklad 24

Hnědá amorfnní látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.91–3.02 (m, 4H), 3.51 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.10 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$ ; 437[M-1] $^+$ , 307, 278, 233, 194 (bp).

Syntetický příklad 25

Hnědá amorfnní látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.87 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.52 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 475 $[M]^+$ , 442, 401 (bp).

Syntetický příklad 26

Červená amorfni látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 1H), 3.53 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.76-6.81 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 460 $[M+1]^+$ , 237, 165 (bp).

Syntetický příklad 27

Výtěžek: 58 %

Žluté krystaly

t.t: 225 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.15 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 5H), 3.21 (br s, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.75 (dd,  $J = 8.2$  a 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.28-7.46 (m, 11H), 7.96 (s, 1H), 10.20 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 611  $[\text{M}]^+$  (bp).

Syntetický příklad 28

Výtěžek: 32 %

Žluté krystaly

t.t: 227 až 228 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.15 (s, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 4H), 3.25 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.00-4.05 (br s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.4$  a 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 473  $[\text{M}]^+$ , 233 (bp).

Syntetický příklad 29

Výtěžek: 40 %

Žlutá amorfnní látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.11 (s, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.65 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.58 (dd, A část AB,  $J = 9.6$  a 5.3 Hz, 1H), 3.65 (d, B část AB,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.97 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 5.43 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 443  $[\text{M}]^+$ , 237 (bp).

Syntetický příklad 30

Výtěžek: 98 %

Žluté krystaly

t.t: 214 až 216 °C

MS (EI) m/z; 467 [M+1]<sup>+</sup>, 308 (bp).

Syntetický příklad 31

Výtěžek: 96 %

Oranžové krystaly

t.t: 133 až 134 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.60 (br s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.75-3.00 (m, 5H), 3.50 (d, A část AB, J = 10.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, B část AB, J = 10.2 a 1.0 Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 433[M]<sup>+</sup> (bp).

Syntetický příklad 32

Výtěžek: 82 %

Oranžová pevná látka

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 6H), 3.49 (d, A část AB, J = 10.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, B část AB, J = 10.1 a 1.2 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 467 [M]<sup>+</sup>, 348 (bp).

Syntetický příklad 33

Výtěžek: 84 %

Žlutá amorfní látka

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.58 (br s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.80-2.98 (m, 3H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.50 (d, A část AB, J = 10.3 Hz, 1H), 3.72 (d, B část AB, J = 10.3 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 467 [M]<sup>+</sup>, 354 (bp).

Syntetický příklad 34

Žluté krystaly

t.t: 160,0 až 165,0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.61 (d,

$J = 2.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.79 (dd,  $J = 2.8$ , 8.8 Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.83 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).  
MS (EI)  $m/z$ : 371[M]<sup>+</sup>, 299, 257 (bp).

#### Syntetický příklad 35

Výtěžek: 87 %

Žlutá amorfnní látka, směs diastereoizomerů 1:1

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.15 (s, 6H), 1.29 (d,  $J = 5.5$  Hz, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.58 (br s, 1H), 2.75-2.90 (m, 8H), 2.95 (br s, 1H), 3.37 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.50 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.62 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 10H), 7.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 414[M+1]<sup>+</sup>, 279 (bp).

#### Syntetický příklad 36

Výtěžek: 27 %

Oranžová amorfnní látka, diastereoizomer A (polárnější)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20 (s, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.72 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.61 (dd, A část AB,  $J = 13.4$  and 7.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, B část AB,  $J = 13.4$  a 6.5 Hz, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.34 (d, A část AB,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.63 (dd, B část AB,  $J = 9.7$  a 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 447 [M]<sup>+</sup> (bp).

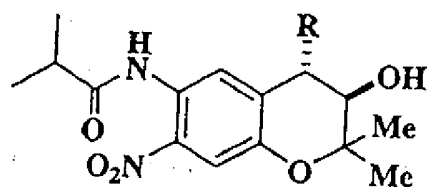
Výtěžek: 32 %

Žlutá pevná látka, diastereoizomer B (méně polární)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.60 (br s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.52 (d, A část AB,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.51 (dq,  $J = 6.8$  a 6.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, B část AB,  $J = 10.0$  a 1.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 4H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ : 447 [M]<sup>+</sup> (bp).

## Syntetické příklady 37 až 49.

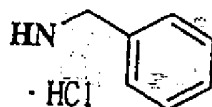



---

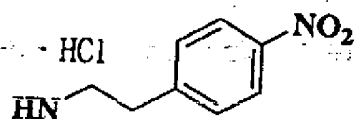
 Syntetický příklad č.      R
 

---

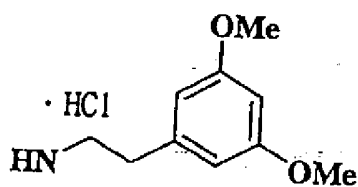
37



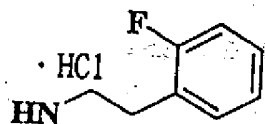
38



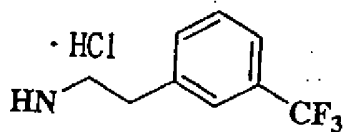
39



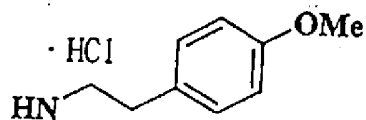
40



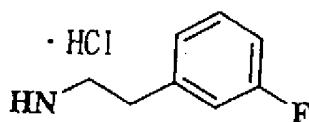
41

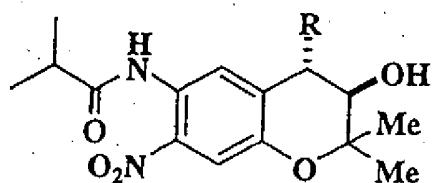


42



43



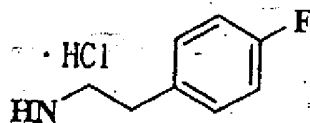



---

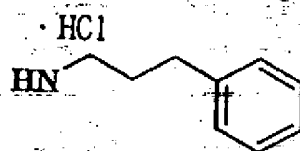
 Syntetický příklad č.

R

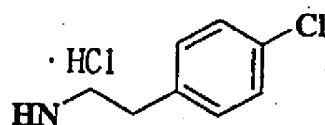
4 4



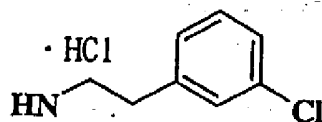
4 5



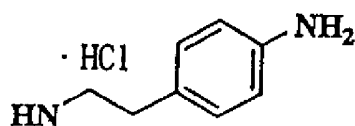
4 6



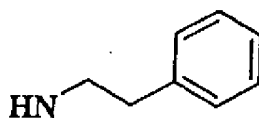
4 7



4 8



4 9



Obecný postup syntézy sloučenin 37 až 49

K roztoku 6-isopropylamido-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-di-methyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (200 mg, 0,65 mmol) a bromidu lithného (226 mg, 2,6 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidal amin (1,31 mmol) při teplotě místnosti a směs se míchala 4. hodiny při 65 °C. Potom se přidal ethylacetát a vytvořená organická fáze se dvakrát promyla nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek čistil kolonovou chromatografií na silikagelu za vzniku požadované sloučeniny jako surového produktu. Potom se k roztoku dané sloučeniny v methanolu (10-násobek objemu) přidal 10% roztok chlorovodíku v methanolu (dvojnásobný objem) za chlazení ledem a míchání po dobu 30 minut. K této směsi se přidal diisopropylether (100-násobek objemu) a získané krystaly se odfiltrovaly, promyly diisopropyletherem za vzniku požadovaného hydrochloridu. Po extrakci získaného hydrochloridu ethylacetátem a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného se stanovila  $^1\text{H-NMR}$ .

Syntetický příklad 37

Výtěžek: 33 %

Žluté krystaly

t.t.: 228 °C (rozklad)

MS (FAB) m/z; 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Syntetický příklad 38

Výtěžek: 30 %

Žluté krystaly

t.t.: 257 °C (rozklad)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H), 1.49 (s, 3H), 1.60 (br s, 1H), 2.65 (kvintet,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.80 (br s, 1H), 2.95–3.05 (m, 4H), 3.50 (d, A část: AB,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.68 (d, B část: AB,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 10.18 (s, 1H).

MS (FAB) m/z; 473  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



## Syntetický příklad 39

Výtěžek: 33 %

Žluté krystaly

t.t.: 244 až 245 °C (rozklad)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.60 (br s, 1H), 2.63 (kvintet, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.95-3.00 (m, 3H), 3.50 (d, A část AB, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.68 (d, B část AB, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 6.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.14 (s, 1H).

MS (FAB) *m/z*; 488 [M+H]<sup>+</sup>.

## Syntetický příklad 40

Výtěžek: 46 %

Žluté krystaly

t.t.: 239 °C (rozklad)

MS (FAB) *m/z*; 446 (M+H)<sup>+</sup>.

## Syntetický příklad 41

Výtěžek: 38 %

Žluté krystaly

t.t.: 249 °C (rozklad)

MS (FAB) *m/z*; 496 (M+H)<sup>+</sup>.

## Syntetický příklad 42

Výtěžek: 23 %

Žluté krystaly

t.t.: 228 °C (rozklad)

MS (FAB) *m/z*; 458 (M+H)<sup>+</sup>.

## Syntetický příklad 43

Výtěžek: 31 %

Žluté krystaly

t.t.: 243 °C (rozklad)

MS (FAB)  $m/z$ : 446  $[M+H]^+$ .

Syntetický příklad 44

Výtěžek: 26 %

Žluté krystaly

t.t.: 242 °C (rozklad)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (s, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.48 (s, 3H), 2.00 (br s, 2H), 2.64 (kvintet,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.50 (d, A část AB,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.69 (d, B část AB,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.01 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$ : 446  $[M+H]^+$ .

Syntetický příklad 45

Výtěžek: 9 %

Žluté krystaly

t.t.: 112 až 116 °C (rozklad)

MS (FAB)  $m/z$ : 442  $[M+H]^+$ .

Syntetický příklad 46

Výtěžek: 24 %

Žluté krystaly

t.t.: 250 °C (rozklad)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.62 (br s, 2H), 2.65 (kvintet,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.81 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.48 (d, A část AB,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.66 (d, B část AB,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$ : 462  $[M+H]^+$ .

Syntetický příklad 47

Výtěžek: 35 %

Žluté krystaly

t.t.: 249 °C (rozklad)

MS (FAB)  $m/z$ ; 462 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Syntetický příklad 48

Výtěžek: 16 %

Žluté krystaly

t.t.: 204 až 208 °C (rozklad)

MS (FAB)  $m/z$ ; 443 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

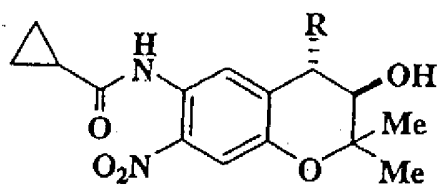
Syntetický příklad 49

Červená amorfni látka

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.17 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.65 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.86-2.98 (m, 4H), 3.46 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 420 [ $M+1$ ]<sup>+</sup>, 344, 179 (bp).

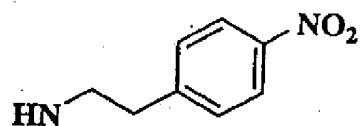
Syntetické příklady 50 až 75



Syntetický příklad č.

R

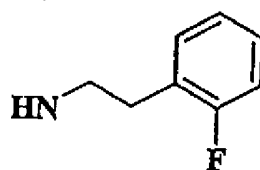
5 0



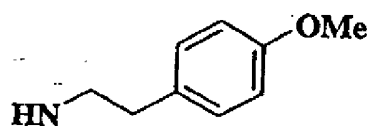
5 1



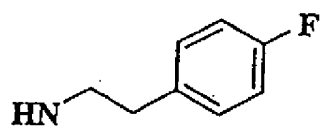
5 2



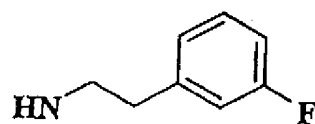
5 3



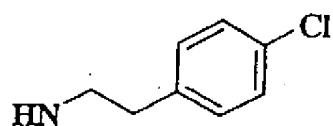
5 4

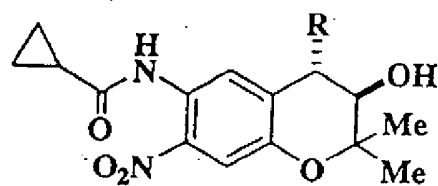


5 5



5 6

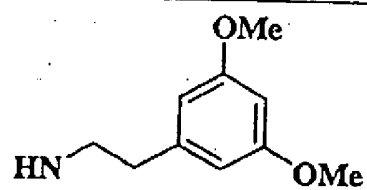




Syntetický příklad č.

R

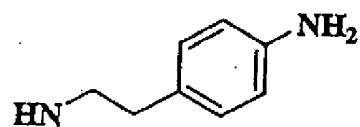
57



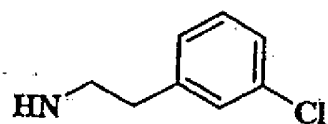
58



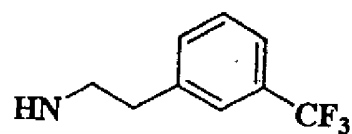
59



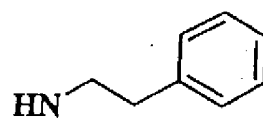
60



61



62

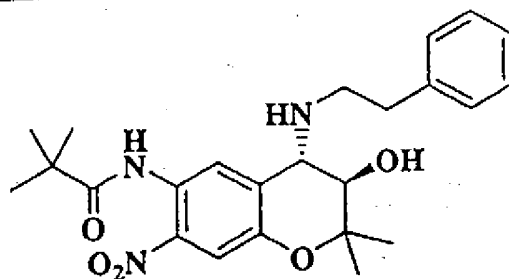


---

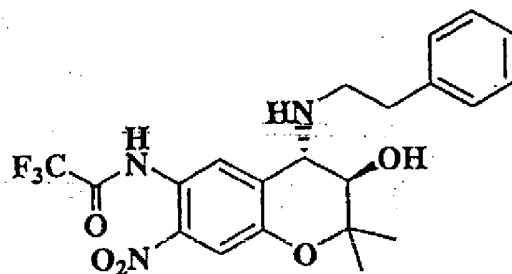
Syntetický příklad č.      Strukturní vzorec.

---

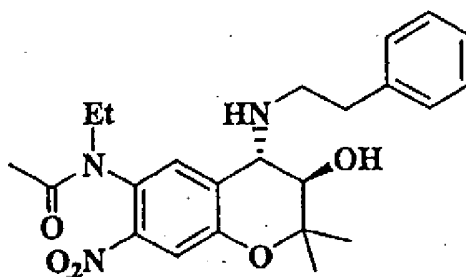
6 3



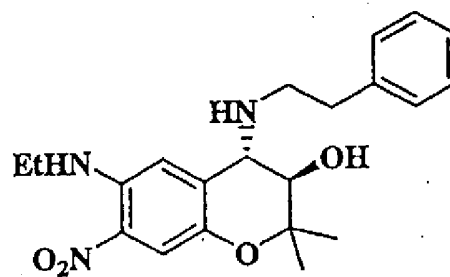
6 4



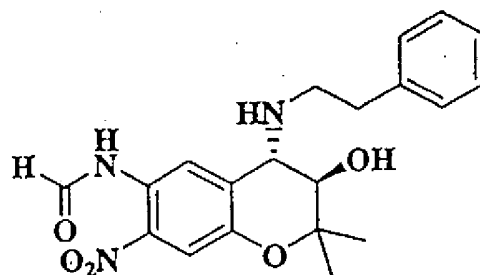
6 5



6 6



6 7

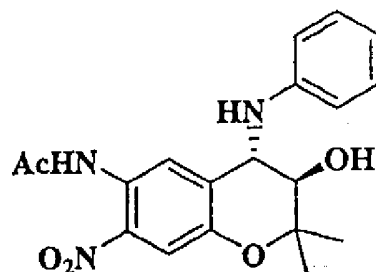


---

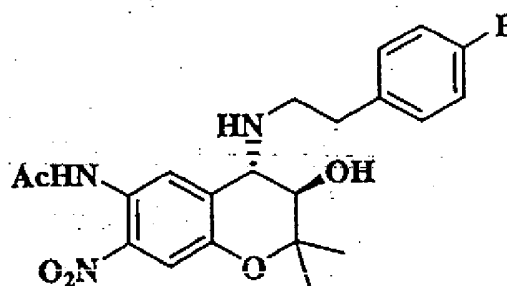
Syntetický příklad č.      Strukturní vzorec

---

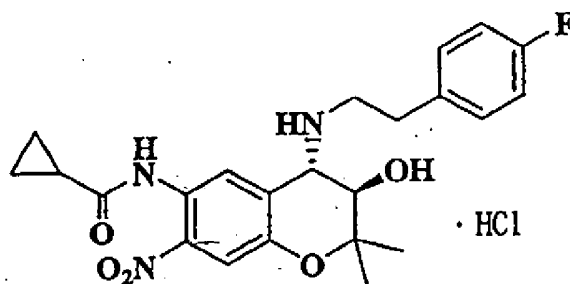
68  
(opticky aktivní)



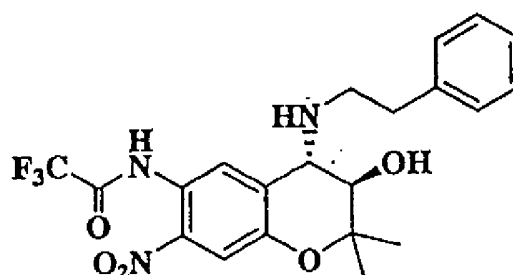
69  
(opticky aktivní)



70  
(opticky aktivní)



71  
(opticky aktivní)



---

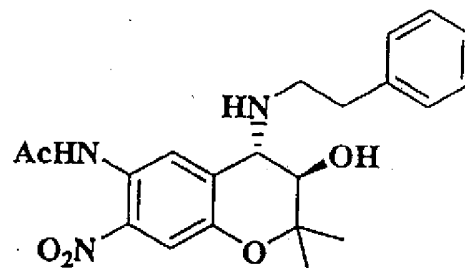
 Syntetický příklad č.

 Strukturní vzorec
 

---

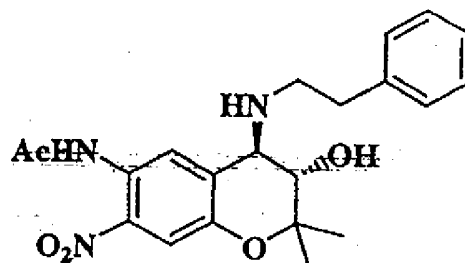
7 2

(opticky aktivní)



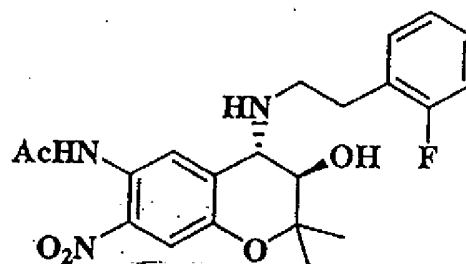
7 3

(opticky aktivní)



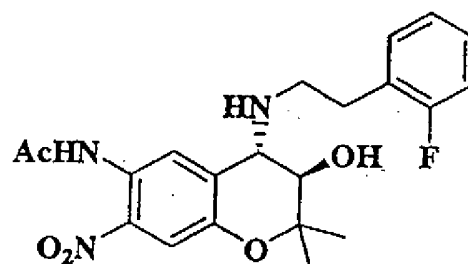
7 4

(opticky aktivní)



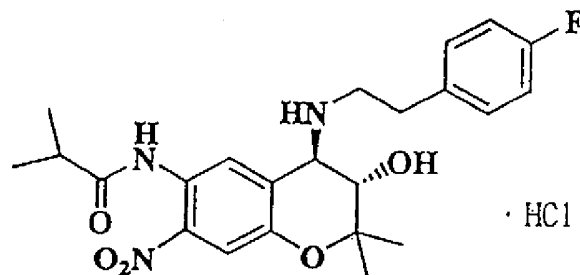
7 5

(opticky aktivní)



7 6

(opticky aktivní)





Obecný postup syntézy sloučenin 50 až 75

K roztoku 6-cyklopropylamido-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (200 mg, 0,66 mmol) a bromidu lithného (226 mg, 2,6 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidal amin (1,31 mmol) při teplotě místnosti a směs se míchala 4 hodiny při 65 °C. Potom se přidal ethylacetát a vytvořená organická fáze se dvakrát promyla nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek čistil kolonovou chromatografií na silikagelu za vzniku požadované sloučeniny.

Syntetický příklad 50

Výtěžek: 30 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96-0.98 (m, 2H), 1.10-1.78 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.66 (m, 1H), 2.93-3.01 (m, 4H), 3.52 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.14-8.17 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 10.29 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 334 (bp), 471  $[\text{M}]^+$ .

Syntetický příklad 51

Výtěžek: 38 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92-0.95 (m, 2H), 1.09-1.13 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.63-1.64 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 4H), 3.56 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J=0.9, 10.1$  Hz, 1H), 7.14-7.27 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 8.72 (d,  $J=0.9$  Hz, 1H), 10.30 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 300 (bp), 439  $[\text{M}]^+$ .

Syntetický příklad 52

Výtěžek: 71 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94-0.96 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.63-1.66 (m, 1H), 2.81-2.94 (m, 4H), 3.50 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 6.96-7.22 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.25 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 303 (bp), 443  $[\text{M}]^+$ .

## Syntetický příklad 53

Výtěžek: 47 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93-0.96 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.65 (m, 1H), 2.72-2.89 (m, 4H), 3.50 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J=0.7, 10.1$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.80-6.82 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.25 (bs, 1H).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 121, 456  $[\text{M}+1]^+$ .

## Syntetický příklad 54

Výtěžek: 54 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95-0.97 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 2.76-2.94 (m, 4H), 3.50 (d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J=1.0, 10.2$  Hz, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 10.26 (bs, 1H).  
 MS (EI)  $m/z$ : 260 (bp), 443  $[\text{M}]^+$ .

## Syntetický příklad 55

Výtěžek: 53 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94-0.97 (m, 2H), 1.11-1.17 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.65 (m, 1H), 2.79-2.94 (m, 4H), 3.49 (d,  $J=10.3$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J=0.9, 10.3$  Hz, 1H), 6.90-7.01 (m, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.63 (d,  $J=0.9$  Hz, 1H), 10.27 (bs, 1H).  
 MS (EI)  $m/z$ : 301 (bp), 443  $[\text{M}]^+$ .

## Syntetický příklad 56

Výtěžek: 58 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87-0.90 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 2H), 2.89-2.93 (m, 2H), 3.48 (d,  $J=10.3$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J=10.3$  Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.28 (bs, 1H).  
 MS (EI)  $m/z$ : 305 (bp), 460  $[\text{M}]^+$ .

## Syntetický příklad 57

Výtěžek: 56 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92-0.95 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.62-1.65 (m, 1H), 2.73-2.92 (m, 4H), 3.51 (d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 3.67

(d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 6.31 (s, 3H), 6.37 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 470 (bp), 486  $[M]^+$ .

#### Syntetický příklad 58

Výtěžek: 52 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92-0.97 (m, 2H), 1.10-1.16 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.63-1.68 (m, 1H), 3.64 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.77-3.84 (m, 3H), 7.25-7.39 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.34 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 339 (bp), 411  $[M]^+$ .

#### Syntetický příklad 59

Výtěžek: 57 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93-0.96 (m, 2H), 1.11-1.17 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.63-1.65 (m, 1H), 2.68-2.71 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.46 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 6.62-6.64 (m, 2H), 6.70-7.02 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 333 (bp), 439  $[M]^+$ .

#### Syntetický příklad 60

Výtěžek: 42 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94-0.97 (m, 2H), 1.12-1.17 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 2.77-2.94 (m, 4H), 3.49 (d,  $J=10.3$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J=0.9, 10.3$  Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 8.63 (d,  $J=0.9$  Hz, 1H), 10.27 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 334 (bp), 460  $[M]^+$ .

#### Syntetický příklad 61

Výtěžek: 61 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94-0.97 (m, 2H), 1.10-1.18 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.66 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 4H), 3.53 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 7.28-7.46 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 259 (bp), 494  $[M]^+$ .

## Syntetický příklad 62

Červená amorfni látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94-0.97 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.61-1.67 (m, 1H), 2.79-2.96 (m, 4H), 3.45 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)

MS (EI)  $m/z$ ; 418 $[M+1]^+$ , 346, 309, 179 (bp):

## Syntetický příklad 63

Červené krystaly

t.t.: 169,0 až 170,0 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.47 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 441 $[M+1]^+$ , 322, 268 (bp).

## Syntetický příklad 64

Červené krystaly

t.t.: 176,5 až 178,0 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.05-3.16 (m, 3H), 3.26-3.30 (m, 1H), 4.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.15-7.26 (m, 5H), 7.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$ ; 453 $[M]^+$  (bp).

## Syntetický příklad 65

Červená amorfni látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.68-2.96 (m, 4H), 3.33 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.77-3.90 (m, 1H), 7.19-7.39 (m, 7H).

MS (FAB)  $m/z$ ; 428 $[M]^+$  (bp), 268, 105.

## Syntetický příklad 66

Červená amorfni látka

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (s, 3H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.46 (s,

3H), 2.82-2.86 (m, 3H), 2.91-2.96 (m, 1H), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.59 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.53 (brs, 1H), 7.60 (s, 1H), MS (EI)  $m/z$ ; 385[M]<sup>+</sup>, 314, 266, 223 (bp).

Syntetický příklad 67

Žlutý olej

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.75-3.00 (m, 6H), 3.52 (d, A část AB,  $J=9.9$  Hz, 1H), 3.70 (d, B část AB,  $J=9.9$  Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.98 (s, 1H). MS (EI)  $m/z$ ; 385[M]<sup>+</sup>, 313 (bp).

Syntetický příklad 68

Odvozený od (+)-(3R\*, 4R\*)-6-acetamid-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (99 % ee nebo více) (ee = enantiomerní přebytek).

Žlutá amorfnní látka

$[\alpha]^{26}_D +104,6$  (c 0,64, EtOH)

Syntetický příklad 69

Odvozený od (+)-(3R\*, 4R\*)-6-acetamid-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (99 % ee nebo více).

Žluté krystaly

(HCl sůl): t.t. 246 až 247 °C (rozklad)

(HCl sůl):  $[\alpha]^{26}_D -71,8$  (c 0,38, EtOH)

Syntetický příklad 70

Odvozený od (+)-(3R\*, 4R\*)-3,4-epoxy-6-cyklopropylamid-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (99 % ee nebo více).

(HCl sůl): žluté krystaly

(HCl sůl): t.t. 241 až 246 °C (rozklad)

(HCl sůl):  $[\alpha]^{26}_D -92,1$  (c 0,45, EtOH)

Syntetický příklad 71

Odvozený od (+)-(3R\*, 4R\*)-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-6-trifluoracetamid-2H-1-benzopyranu (99 % ee nebo více).

(HCl sůl): žluté krystaly

(HCl sůl): t.t. 243 °C (rozklad)

$[\alpha]^{26}_D -54,8$  (c 0,5, EtOH)

Syntetický příklad 72

Odvozený od (+)-(3R\*, 4R\*)-6-acetamid-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (99 % ee nebo více).

Červená amorfnní látka

$[\alpha]^{26}_D -64,3$  (c 1,03 EtOH)

Syntetický příklad 73

Odvozený od (-)-(3R\*, 4R\*)-6-acetamid-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (99 % ee nebo více).

Červená amorfnní látka

$[\alpha]^{26}_D +61,2$  (c 0,98 EtOH)

Syntetický příklad 74

Odvozený od (+)-(3R\*, 4R\*)-6-acetamid-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (99 % ee nebo více).

Červená amorfnní látka

$[\alpha]^{26}_D +61,2$  (c 1,00 EtOH)

Syntetický příklad 75

Odvozený od (-)-(3R\*, 4R\*)-6-acetamid-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (99 % ee nebo více).

Červená amorfnní látka

$[\alpha]^{26}_D +60,8$  (c 0,93 EtOH)

#### Syntetický příklad 76

K roztoku (+)-(3R\*, 4R\*)-3,4-epoxy-6-isopropylamid-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-nitro-2H-1-benzopyranu (1,0 g, 3,59 mmol) a bromidu lithného (1,24 g, 14,36 mmol) v acetonitrilu (10 ml) se při teplotě místnosti přidal 4-fluorfenetylamin (1,88 ml, 14,4 mmol) zodpovídající příslušnému substituentu v poloze 4 a směs se míchala 2 hodiny při 65 °C. Potom se přidal ethylacetát a vytvořená organická fáze se dvakrát promyla nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek čistil kolonovou chromatografií na silikagelu za vzniku sloučeniny substituované v poloze 4. Potom se k roztoku sloučeniny substituované v poloze 4 v ethanolu (10-násobek objemu) přidala při teplotě místnosti koncentrovaná kyselina chlorovodíková (6 ekvivalentů) a směs se zahřívala za refluxu při 90 °C 1 den. Potom se přidal nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahovala ethylacetátem a vytvořená organická fáze se promyla jednou vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestilovalo za vzniku sloučeniny deaminované v poloze 6. Potom se k roztoku deaminované sloučeniny v poloze 6 v dimethylformamidu (20-násobek objemu) přidal 4N roztok chlorovodíku v dioxanu (1,4 ekvivalentu) při teplotě místnosti a směs se míchala 10 minut. PO kapkách se přidal chlorid kyseliny (1,5 ekvivalentu) zodpovídající substituentu v poloze 6 a směs se míchala 1 hodinu, potom se přidal methanol (1 ml) a směs se míchala dalších 10 minut. Přidala se voda a směs se

extrahovala ethylacetátem a vzniklá organická fáze se promyla nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek čistil kolonovou chromatografií na silikagelu za vzniku požadované sloučeniny. Potom se roztok dané sloučeniny v methanolu (10-násobek objemu) přidal 10% roztok chlorovodíku v methanolu (2-násobek objemu) za chlazení ledem a míchání po dobu 30 minut. K této směsi se přidal diisopropylether (100-násobek objemu) a získané krystaly se odfiltrovaly, promyly diisopropyletherem za vzniku požadovaného hydrochloridu.

Žluté krystaly

t.t.: 244 až 245 °C (rozklad)

$[\alpha]_D^{26} -67,3$  (c 0,4 EtOH)

#### Preparativní příklady

##### Preparativní příklad 1

###### Tablety

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| Sloučenina podle vynálezu    | 10 g  |
| Laktóza                      | 260 g |
| Krystalická celulóza, prášek | 600 g |
| Kukuřičný škrob              | 350 g |
| Hydroxypropylcelulóza        | 100 g |
| CMC-Ca                       | 150 g |
| Stearan hořečnatý            | 30 g  |

Celkem

1 500 g

Výše uvedené sloučeniny se smíchaly obvyklým způsobem a potom se vyrobilo 10 000 cukrem potažených tablet obsahujících 1 mg účinné složky v jedné tabletě.

##### Preparativní příklad 2



|                              |         |
|------------------------------|---------|
| Kapsle                       |         |
| Sloučenina podle vynálezu    | 10 g    |
| Laktóza                      | 440 g   |
| Krystalická celulóza, prášek | 1 000 g |
| Stearan hořečnatý            | 50 g    |

---

|        |         |
|--------|---------|
| Celkem | 1 500 g |
|--------|---------|

Výše uvedené sloučeniny se smíchaly obvyklým způsobem a potom se plnily do želatinových kapslí za vzniku 10 000 kapslí obsahujících 1 mg účinné složky na jednu kapsli.

### Preparativní příklad 3.

#### Měkké kapsle.

|                                             |         |
|---------------------------------------------|---------|
| Sloučenina podle vynálezu                   | 10 g    |
| PEG 400                                     | 479 g   |
| Triacylglycerol nasycené<br>mastné kyseliny | 1 500 g |
| Silice máty peprné                          | 1 g     |
| Polysorbat 80                               | 10 g    |

---

|        |         |
|--------|---------|
| Celkem | 2 000 g |
|--------|---------|

Výše uvedené sloučeniny se smíchaly obvyklým způsobem a potom se plnily do želatinových kapslí č. 3 za vzniku 10 000 měkkých kapslí 1 mg účinné složky na jednu kapsli.

## Preparativní příklad 4

Mast

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| Sloučenina podle vynálezu | 1,0 g  |
| Tekutý parafin            | 10,0 g |
| Cetanol                   | 20,0 g |
| Bílá vazelína             | 68,4 g |
| Ethylparaben              | 0,1 g  |
| 1-Menthol                 | 0,5 g  |

---

Celkem 100 g

Výše uvedené sloučeniny se smíchaly obvyklým způsobem za vzniku 1% masti.

## Preparativní příklad 5

Čípky

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| Sloučenina podle vynálezu | 1 g   |
| Witepsol H15*             | 478 g |
| Witepsol H35*             | 520 g |
| Polysorbat 80             | 1 g   |

---

Celkem 1 000 g

(\* Obchodní název Witepsol pro sloučeniny triacylglycerolového typu)

Výše uvedené sloučeniny se smíchaly za tavení obvyklým způsobem, vlily do nádobek pro čípky a ochladily za ztuhnutí, čímž se získalo 1 000 čípků (1 g) obsahujících 1 mg účinné složky v jednom čípku.

## Preparativní příklad 6

Injekce

|                              |      |
|------------------------------|------|
| Sloučenina podle vynálezu    | 1 mg |
| Destilovaná voda pro injekce | 5 ml |

Výše uvedené složky se používají za rozpuštění při aplikaci.

#### Farmakologický testovací příklad

Účinky sloučeniny na funkční refrakterní fázi v levém atriovém svalu a pravém ventrikulárním papilárním svalu u morčete

#### Testovací metoda

Z morčat se odstranila srdce a izoloval se z nich levý atriový sval nebo pravý ventrikulární papilární sval v Krebs-Henseleitovém roztoku provzdušňovaném 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>. Vzorky se elektricky stimulovaly při frekvenci 1 Hz a napětí rovnajícím se 1,5-násobku prahové hodnoty způsobující stimulaci (základní stimulace; S1) za použití elektrického stimulačního zařízení. Pozorovaná koncentrace v daném čase se zaznamenávala tepelným záznamovým zařízením se snímacím hrotem prostřednictvím přenosu FD a zesilovače deformačního tlaku. Funkční refrakterní fáze je definována jako nejkratší časový interval mezi S1, která je výsledkem stanovitelné kontrakce, a doplňkové stimulace (S2). Časový interval mezi S1 a S2 v levém atriovém svalu byl na začátku 150 ms, snižoval se v 10 ms intervalech na 100 ms a potom v 5 ms intervalech na funkční refrakterní fázi. Pro vzorek pravého ventrikulárního papilárního svalu byl na začátku 300 ms a snižoval se v 10 ms intervalech na funkční refrakterní fázi. Zde se S2 stanovil na dvojnásobek prahové hodnoty způsobující stimulaci. Experimentální teplota byla  $36 \pm 1$  °C. Rozpouštědlo nemělo žádný účinek na jakékoliv funkční refrakterní fáze levého atriového svalu a pravého ventrikulárního papilárního svalu. Po stanovení základní hodnoty před přidáním sloučeniny se sloučenina přidala

najednou, 15 minut inkubovala při příslušné koncentraci a potom se stanovila refrakterní fáze.

#### Výsledky

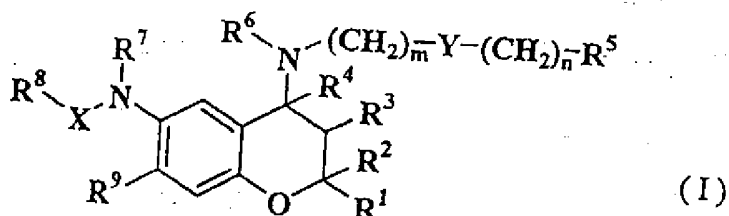
Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají silný prodlužující účinek na funkční refrakterní fázi (FRP) u atriového svalu.

| Syntetický příklad č. | Prodlužující účinek na FRP $EC_{20}$ ( $\mu M$ ) | Syntetický příklad č. | Prodlužující účinek na FRP $EC_{20}$ ( $\mu M$ ) |
|-----------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|
| 1                     | 6,1                                              | 5                     | 5,5                                              |
| 2                     | 4,0                                              | 6                     | 1,4                                              |
| 3                     | 5,0                                              | 8                     | 1,8                                              |

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají silný prodlužující účinek na funkční refrakterní fázi, tedy jsou užitečné pro zlepšení arytmií. Proto předložený vynález může poskytovat užitečná arytmiika.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

## 1. Benzopyranový derivát vzorce I



kde

$R^1$  a  $R^2$  představují každý nezávisle atom vodíku,  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu, přičemž tato alkylová skupina může být popřípadě substituována atomem halogenu,  $C_{1-6}$ alkoxyskupinou nebo hydroxyskupinou; nebo fenylovou skupinu, přičemž tato fenylová skupina může být popřípadě substituována atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou,  $C_{1-6}$ alkylovou skupinou nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinou,  $R^3$  představuje hydroxyskupinu nebo  $C_{1-6}$ alkylkarbonyloxyskupinu,  $R^4$  představuje atom vodíku nebo  $R^3$  a  $R^4$  dohromady tvoří vazbu,  $m$  představuje celé číslo 0 až 4,  $n$  představuje celé číslo 0 až 4,  $Y$  je nepřítomný nebo představuje  $CR^{11}R^{12}$ , kde  $R^{11}$  a  $R^{12}$  každý nezávisle představuje atom vodíku nebo  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu,  $R^5$  představuje arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, přičemž arylová skupina a heteroarylová skupina může být popřípadě substituována  $q(R^{10})$ , kde  $R^{10}$  představuje atom halogenu, hydroxyskupinu,  $C_{1-6}$ alkylovou skupinu, přičemž tato alkylová skupina může být popřípadě substituována atomem halogenu nebo  $C_{1-6}$ alkoxyskupinou; nebo  $R^{10}$  představuje nitroskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, formamidovou skupinu, aminoskupinu,  $C_{1-6}$ alkylaminoskupinu, di- $C_{1-6}$ alkylaminoskupinu,  $C_{1-6}$ alkylkarbonylaminoskupinu,  $C_{1-6}$ alkyl-

sulfonylaminoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, C<sub>1-6</sub>alkylaminokarbonylovou skupinu, di-C<sub>1-6</sub>alkylaminokarbonylovou skupinu, C<sub>1-6</sub>alkylkarbonylovou skupinu, C<sub>1-6</sub>alkoxykarbonylovou skupinu, aminosulfonylovou skupinu, C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo arylkarbonylovou skupinu, q představuje celé číslo 1 až 3, a každý R<sup>10</sup> může být stejný nebo odlišný, pokud q představuje 2 nebo 3, R<sup>6</sup> představuje atom vodíku nebo C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu, R<sup>7</sup> představuje atom vodíku nebo C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu, X je nepřítomný nebo představuje C=O nebo SO<sub>2</sub>, R<sup>8</sup> představuje atom vodíku, C<sub>1-6</sub>alkylovou skupinu, přičemž tato alkylová skupina může být popřípadě substituována atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo C<sub>1-6</sub>alkoxyskupinou; nebo C<sub>3-6</sub>cykloalkylovou skupinu a R<sup>9</sup> představuje atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu nebo kyanoskupinu; nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 1, kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> oba představují methylové skupiny, R<sup>3</sup> představuje hydroxyskupinu a R<sup>4</sup> představuje atom vodíku.

3. Benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 2, kde R<sup>9</sup> představuje atom vodíku nebo nitroskupinu.

4. Benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 3, kde X představuje C=O a R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> oba představují atomy vodíku.

5. Benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 4, kde R<sup>5</sup> představuje benzenový

kruh, Y je nepřítomný, m představuje 0 a n představuje 1 nebo 2.

6. Benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl podle nároku 5, kde  $R^8$  představuje alkylovou skupinu,  $R^9$  představuje nitroskupinu a n představuje 2.

7. Léčivo v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl podle nároku 1 jako účinnou složku.

8. Léčivo pro léčbu arytmie, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl podle nároku 1 jako účinnou složku.