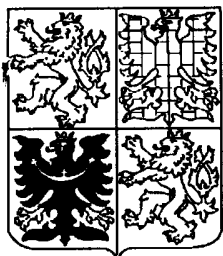


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 30.12.91
(32) 19.07.88
(31) 88/3824446
(33) DE
(40) 17.02.93

(21) 4170-91.U

(13) A3

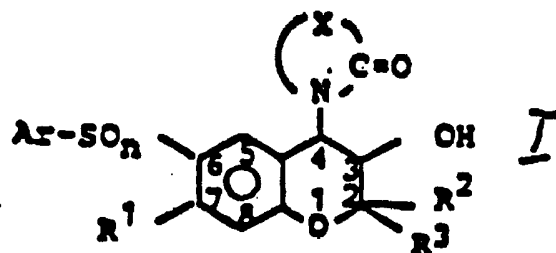
(51) A 61 K 31/40
A 61 K 31/50
A 61 K 31/505
A 61 K 31/425
A 61 K 31/42
A 61 K 31/415
A 61 K 31/535
A 61 K 31/54

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE;

(72) Englert Heinrich Christian, Hofheim am Taunus, DE;
Klaus Erik, Kelkheim, DE;
Mania Dieter, Königstein, DE;

(54) Deriváty substituovaných
3,4-dihydro-2H-benzopy ranů, prostředky tyto
látky obsahující a jejich použití

(57) Použití sloučenin vzorce I pro přípravu prostředku účinného při funkčních poruchách plic a/nebo poruchách močových cest, kde R_1 znamená H, OH, (C_1-C_2) -alkoxy, (C_1-C_2) -alkyl nebo NR_4R_5 , kde R_4 a R_5 jsou shodné nebo různé a značí H, (C_1-C_2) -alkyl nebo (C_1-C_3) -alkylkarbonyl, R_2 a R_3 jsou shodné nebo různé a značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, Ar značí aromatický nebo hetero aromatický systém, který je nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 3 shodnými nebo různými radikály, které jsou (C_1-C_2) -alkyl, (C_1-C_2) -alkoxy, halogen, trifluormethyl, CN, NO_2 , CO- (C_1-C_2) -alkyl nebo $SO_m-(C_1-C_2)$ -alkyl, kde $m = 1$ nebo 2, n je 1 nebo 2, X značí řetězec $(CH_2)_r$, který může obsahovat v řetězci heteroatomy O, S nebo NR_6 , kde R_6 je H nebo (C_1-C_4) -alkyl a r jsou čísla 2, 3, 4 nebo 5.



4170-91

Příl.	PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	24 III 1999	016079	21
			24 III 1999		

Deriváty substituovaných 3,4-dihydro-2H-benzopyranů, prostředky tyto látky obsahující a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se zabývá použitím substituovaných 3,4-dihydro-2H-benzopyranů jako prostředku proti funkčním poruchám plic a/nebo poruchám močových cest.

Dosavadní stav techniky

Evropský patent č. O 176 689 popisuje použití benzopyranů v souvislosti s nemocemi dýchacího ústrojí a/nebo poruchami zažívacího traktu a/nebo uteru, kdy zvláštní důraz je kladen na poruchy, které vznikají kontrakcemi hladkého svalstva. Evropský patent 207 614 popisuje použití benzopyranů při inkontinenci. Dále se v J.Med.Chem. 1986, 29, 2194-2201 uvádí, že látky tohoto typu mohou mít hypotenzivní vlastnosti. Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I tohoto vynálezu podle farmakologického výzkumu jsou podobně vhodné jako prostředky pro použití při nemocech dýchacího ústrojí a/nebo poruchách močových cest.

Podstata vynálezu

Vynález se zabývá použitím 3,4-dihydro-2H-benzo/b/pyranů vzorce I, kde

R_1 znamená H, OH, (C_1-C_2) -alkoxy, (C_1-C_2) -alkyl nebo NR_4R_5 , kde R_4 a R_5 jsou shodné nebo různé a značí H, (C_1-C_2) -alkyl nebo (C_1-C_3) -alkylkarbonyl,

R_2 a R_3 jsou shodné nebo různé a značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

Ar značí aromatický nebo heteroaromatický systém, který je nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 3 shodnými nebo různými radikály, které jsou (C_1-C_2) -alkyl, (C_1-C_2) -alkoxy, halogen, trifluoromethyl, CN, NO_2 , $CO-(C_1-C_2)$ -alkyl nebo $SO_m-(C_1-C_2)$ -alkyl, kde $m = 1$ nebo 2,

n je 1 nebo 2,

X značí řetězec $(CH_2)_r$, který může obsahovat v řetězci heteroatomy O, S nebo NR_6 , kde R_6 je H nebo (C_1-C_4) -alkyl, a r jsou čísla 2, 3, 4 nebo 5,

pro přípravu léků proti funkčním poruchám plic a/nebo poruchám močových cest.

Aromatický systém Ar je podle vynálezu s výhodou fenyl, naftyl nebo bifenyl, a 5- nebo 6-členný heteroaromatický systém, Ar je s výhodou radikál 5- nebo 6-členného heterocyklického kruhu, který obsahuje O, N a/nebo S, zejména furyl, thienyl, izothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl nebo triazinyl.

Halogen je F, Cl, Br nebo J, s výhodou F a Cl.

Uhlíkové atomy 3 a 4 ve 3,4-dihydro-2H-benzo/b/pyranovém systému (dále zkráceně nazývaným "chromanový systém") vzorce I, jsou substituované asymetricky. V této souvislosti se vynález vztahuje pouze na sloučeniny, které mají opačné konfigurace na těchto centrech, mají tedy "trans" orientaci substituentů na těchto uhlíkových atomech. Jestliže substituenty R_1 , $ArSO_n$, R_2 a/nebo R_3 obsahují asymetrická centra, a nebo R_2 a R_3 nejsou totožné (tak vznikne asymetrický atom uhlíku), vynález se vztahuje na sloučeniny s centry s R i S konfigurací.

Sloučeniny mohou být ve formě optických izomerů, diastereoizomerů, racemátů nebo jejich směsí.

S výhodou se používají sloučeniny vzorce I, ve kterých R_1 až R_3 a $ArSO_n$ mají vzorce uvedené výše, ale X je řetězec $(CH_2)_r$, kdy $r = 3$ nebo 4.

Výhodnější je použití takových sloučenin, kde R_1 až R_3 mají vzorce, jaké byly uvedeny, Ar je fenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jak bylo definováno výše, n je 2 a X značí řetězec $(CH_2)_r$, kde $r = 3$ nebo 4.

Zvláště výhodné je použití takových sloučenin, kde R_1 značí H, R_2 a R_3 jsou (C_1-C_2) -alkyly, Ar je fenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním (C_1-C_2) -alkylem, (C_1-C_2) -alkoxy nebo halogenem, n je 2 a X je řetězec $(CH_2)_r$, kde $r = 3$ nebo 4.

Podobně výhodné jsou sloučeniny, které mají R_1 vodík, R_2 a R_3 jsou (C_1-C_2) -alkyl, Ar je C_6H_4Cl a n je 2, nebo sloučeniny, kdy R_1 je H, R_2 a R_3 jsou (C_1-C_2) -alkyl, Ar je fenyl, n je 2 a X je $(CH_2)_3$.

Vzhledem ke skutečnostem uvedeným v popisu dosavadního stavu, se vynález zabývá použitím sloučenin vzorce I při léčení a profylaxi nemocí, které byly uvedeny, zvláště vhodný je pro nemoci, kdy dochází k narušení stahů hladkého svalstva určitých orgánů, jako je například astma, inkontinence nebo renální kolika. V této souvislosti jsou zvláště důležité takové sloučeniny vzorce I, které mají méně výrazné hypotenzivní vlastnosti.

Vynález se dále zaměřuje na farmaceutické výrobky, určené k působení na funkční poruchy plic, které obsahují sloučeninu vzorce I jako aktivní složku (kromě běžných aditiv), a také na sloučeninu vzorce I, která se používá k působení na funkční poruchy plic a/nebo poruchy močových cest.

Velmi vhodné je použití 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-chlorofenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-olu pro přípravu léků proti poruchám močových cest a použití 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-trans-4-

-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo[b]pyran-3-olu pro přípravu léků proti poruchám dýchacího traktu.

Vynález dále zahrnuje použití sloučenin podle vynálezu pro přípravu farmaceutických prostředků, které se používají pro léčení a profylaxi uvedených nemocí.

Sloučeniny vzorce I mohou být připraveny následujícími postupy:

- a) reakcí sloučenin vzorce II, kde R_1 až R_3 a $ArSO_n$ jsou jak byly uvedeny dříve, s laktamem vzorce III,
- b) reakcí sloučenin vzorce IV, kde R_1 až R_3 a $ArSO_n$ jsou jak byly uvedeny dříve, s laktamem vzorce III,
- c) acylací sloučenin vzorce V, kde R_1 až R_3 a $ArSO_n$ jsou jak byly uvedeny dříve, za vzniku sloučenin vzorce VI, kde Y je zbytková skupina, jako například chlor nebo brom, R_1 až R_3 a $ArSO_n$ jsou jak byly uvedeny dříve; a cyklizací těchto sloučenin, za vzniku sloučenin I,
- d) oxidací sloučenin vzorce VII, kde R_1 až R_3 a $ArSO_n$ jsou jak byly uvedeny dříve, za vzniku sloučenin vzorce I.

Jestliže se sloučeniny I připravují způsoby a) nebo b), pak se provádí reakcí sloučenin II nebo IV ve vhodném rozpouštědle, s výhodou dipolárním aprotickém rozpouštědle, jako je například dimethylsulfoxid nebo THF, s laktamy vzorce III, s výhodou spolu se zásadou, jako je například hydrid sodný, terc. butylát draselný nebo podobné známé báze, které jsou vhodné pro N-alkylaci laktamů. Teplota při této reakci se může měnit v širokých mezích, s výhodou se provádí v rozmezí 0 °C a laboratorní teplotou, nebo při teplotách mírně vyšších než je laboratorní teplota.

Laktany vzorce III jsou známy z mnoha příkladů, nebo mohou být snadno připraveny metodami známými z literatury. Sloučeniny vzorců II a IV jsou nové. Mohou být připraveny například následujícím syntézním postupem:

Sloučeniny vzorce VIII, kde

R_1 , R_2 a R_3 jsou jak bylo uvedeno dříve, reagují s kyselými chloridy $Ar-SO_n-Cl$ Friedel-Craftsovou acylací známým způsobem za vzniku sloučenin vzorce IX, kde

R_1 , R_2 , R_3 a Ar a n jsou jak bylo uvedeno dříve. Vzniklé sloučeniny se pak konvertují redukcí za standardních podmínek, například $NaBH_4$ v methanolu, na sloučeniny X, které se pak dehydratují, například působením pyridin/oxichloridu fosforečného, za vzniku sloučenin vzorce XI. Sloučeniny XI mohou být nyní snadno konvertovány standardními metodami na epoxidy vzorce IV nebo bromohydriny vzorce II.

V tomto reakčním postupu znamená R skupinu NH_2 nebo OH, mohou být potřebné ochranné skupiny, jako například dimethylaminoethylenová skupina pro NH_2 nebo acetylová nebo methylová skupina pro OH skupinu. Tyto skupiny se odstraní ve vhodném stupni, s výhodou po reakcích popsanych v postupech a) nebo b), pomocí běžně známých metod.

Chromeny, které mají vzorec XI, jsou v některých případech připravovány způsobem, který je znám jako termálně indukovaná cyklizace příslušných propargylových etherů vzorce XII. Tyto ethery mohou být připraveny známým způsobem z fenolů XIII a propargylchloridů XIV. Jestliže je potřebné získat finální produkty I jako čisté enantiomery, je možné a velmi vhodné pro jejich přípravu použít postupy c) a d). Na rozdíl od sloučenin I jsou sloučeniny V a VII zásadité a proto schopné tvořit soli s organickými kyselinami. Je možné získat čisté enantiomery krystalizací s vhodnými opticky čistými kyselinami, jako je například (+) mandlová kyselina nebo (+) mléčná

kyselina, a ty pak konvertovat s použitím postupů c) a d) za vzniku konečných produktů I, které jsou čisté enantiomery.

Jako čisté enantiomery však mohou být konečné produkty I získány z racemických konečných produktů I separačními metodami, používanými pro dělení racematů, jako je například chromatografická separace na chirálních fázích, nebo derivatizace racemických produktů opticky čistými kyselými derivatizačními činidly (tvorba esterů na 3-hydroxy-skupině chromanového systému) nebo opticky čistými isokyanáty (tvorba karbamátů na 3-hydroxyskupině). Takto získané diastereoizomerní isokyanáty nebo estery mohou být separovány běžnými metodami (krystalizací nebo chromatografií), a konvertovány na opticky čisté finální sloučeniny I odstraněním opticky aktivní přídatné skupiny na 3-OH skupině. Takto byla úspěšně odzkoušena separace diastereoizomerních 3-menthoxyacetátů.

Jak již bylo uvedeno, sloučeniny I mohou být podle vynálezu použity jako prostředky používané při nemocech dýchacího ústrojí a/nebo při poruchách močových cest. Léčiva, která obsahují sloučeniny I, mohou tedy být podávána orálně, parenterálně, intravenózně, rektálně nebo inhalací, kdy nejvhodnější způsob závisí na druhu nemoci, která má být působením léku ovlivněna. Proto také mohou být sloučeniny I použity samotné, nebo ve směsi s jinými farmaceutickými přísadami, specifickými jak pro veterinární, tak pro humánní medicínu.

Použité přísady jsou běžné a známé z medicinských aplikací. Kromě rozpouštědel, gelotvorných činidel, čípkových hmot, tabletačních činidel a jiných nosičů, je možno použít například antioxidanty, dispersanty, emulgátory, odpěňovací činidla, příchuti, ochranné prostředky, prostředky podporující rozpustnost nebo pigmenty.

Pro orální použití se aktivní sloučeniny smíchají s vhodnými přísadami, jako jsou excipienty, stabilizátory nebo inertní zředňovací látky, a upraví do vhodné dávkovací formy, jako jsou tablety, potahované tablety, tvrdé želatinové kapsle, vodné, alkoholické nebo olejovité suspenze nebo emulze, nebo vodné, alkoholické nebo olejovité roztoky. Příklady inertních nosičů jsou arabská guma, oxid hořečnatý, uhličitán hořečnatý, fosforečnan draselný, laktóza, glukóza nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. Tyto přípravky mohou být zhotoveny ve formě suchých nebo vlhkých granulí. Příklady vhodných olejovitých přísad nebo rozpouštědel jsou rostlinné nebo živočišné oleje, jako je slunečnicový olej nebo rybí tuk.

Pro podkožní nebo intravenózní aplikace se aktivní sloučeniny přivedou za pomoci příslušných látek, jako jsou rozpouštědla, emulgátory nebo jiné přísady, do roztoku, suspenze nebo emulze. Příklady vhodných rozpouštědel jsou voda, fyziologické roztoky nebo alkoholy, například ethanol, propanol nebo glycerin, nebo roztoky cukrů, jako jsou roztoky glukózy nebo manitolu, nebo směsi různých uvedených rozpouštědel.

Příklady farmaceutických přípravků, vhodných pro dávkování ve formě aerosolů nebo sprejů jsou roztoky, suspenze nebo emulze aktivní látky vzorce I ve farmaceuticky použitelném rozpouštědle, jako jsou zejména ethanol nebo voda, nebo ve směsi takových rozpouštědel. Přípravek také může, je-li to potřebné, obsahovat další farmaceutické přísady, jako jsou povrchově aktivní činidla, emulgátory a stabilizátory, případně pohonný plyn. Přípravky tohoto typu obsahují běžně aktivní látku v koncentraci od 0,1 do 10, zejména od 0,3 do 3 % hmotnostních.

Množství dávkované látky vzorce I a frekvence jejího dávkování závisí na účinnosti působení a délce působení použité

sloučeniny, a dále na druhu a intenzitě choroby, která má být lékem upravena. Dále závisí na pohlaví, věku, hmotnosti a individuální vnímavosti savců, kterým je lék aplikován. Průměrně je doporučená denní dávka sloučeniny vzorce I pro pacienta s hmotností 75 kg nejméně 0,1 mg, lépe nejméně 1 mg, až do maximální dávky 100 mg, preferovaně do maxima 10 mg. Pro akutní stavy nemocí, například astmatické záchvaty nebo záchvaty renální koliky, může být tedy potřebných několik, například až 4, denních dávek, zatímco jedna dávka může být používána pro preventivní působení.

Sloučeniny vzorce I mohou být dákovány samotné, nebo v kombinaci s jinými sloučeninami, například když se používají při poruchách respiračního traktu s β_2 agonistiky, jako je salbutamol, nebo s theophyllinem nebo eromoglycatem. Pro použití při poruchách močových cest mohou být součástí léku látky s antibakteriálním nebo analgetickým účinkem.

Velmi vhodné látky vzorce I jsou seřazeny do následující tabulky.

- 1) 2,2-dimethy-3,4-dihydro-7-methoxy-6-(p-chlorofenylsulfonyl)-
-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 2) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-chlorofenylsulfonyl)-trans-
-4-(2-oxo-1-piperidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 3) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-nitrofenylsulfonyl)-trans-
-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 4) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-kyanofenylsulfonyl)-trans-
-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 5) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-methoxyfenylsulfonyl)-trans-
-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,

- 6) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-trifluoromethylphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 7) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-methylsulfonylphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 8) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-(p-acetylphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 9) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-7-methylamino-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 10) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-7-fluoro-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 11) 2,2-diethyl-3,4-dihydro-7-fluoro-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 12) 2,2-dimethyl-7-chloro-3,4-dihydro-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 13) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-(4-chloro-3-methylphenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 14) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-(4-chlorophenylsulfonyl)-trans-4-(5-oxo-3-thiazolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 15) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-trans-4-(4-methyl-2-oxo-1-piperazinyl)-6-phenylsulfonyl-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 16) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-phenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-morpholinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 17) 2,2-dimethyl-3,4-dihydro-6-phenylsulfonyl-trans-4-(5-oxo-3-oxazolinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,

- 18) 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(p-fluorofenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 19) 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(o-fluorofenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 20) 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(3-pyridylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 21) 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-pyrimidinylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol,
- 22) 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-furylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

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

4,3 g (0,0097 molu) 3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-2H-benzo/b/pyran-4-olu bylo rozpuštěno ve 28 ml dimethylsulfoxidu a bylo přidáno 3,5 ml 2-pyrrolidinonu (0,0465 molu) a 0,78 g hydridu sodného (80% suspenze v oleji). Směs byla při 40 °C míchána po dobu 3 hodin. Směs byla ponechána stát přes noc, nalita do ledové vody a odfiltrována s pomocí vakua. Sraženina byla rekrystalizována z isopropylalkoholu a byly získány bílé krystaly s bodem tání 263 až 65 °C.

Příprava výchozí sloučeniny

3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-2H-benzo/b/pyran-4-ol byl získán ze 2,2-dimethyl-

-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-2H-chromenu a N-bromosukcinimidu ve směsi 9:1 dimethylsulfoxidu a vody. Bod tání byl 200 až 201 °C.

2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-2H-chromen byl získán z 2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)chroman-4-olu a oxychloridu fosforečného/pyridinu v benzenu. Bod tání byl 132 až 33 °C.

2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)chroman-4-ol byl získán z 2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)chroman-4-onu působením NaBH₄ v ethanolu. Bod tání byl 196-97 °C.

2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)chroman-4-on byl získán ze 2,2-dimethyl-7-methoxychroman-4-onu a p-toluen-sulfonylchloridu za přítomnosti chloridu hlinitého v methylenchloridu. Bod tání byl 221-23 °C.

Příklad 2

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

5 g (0,011 molu) 3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(p-tolylsulfonyl)-2H-benzo/b/pyran-4-olu bylo rozpuštěno ve 32 ml dimethylsulfoxidu, bylo přidáno 4,9 g valerolaktamu (0,0526 molu) a 0,8 g (0,033 molu) NaH (80% suspenze v oleji) a směs byla míchána při 40 °C po dobu 5 hodin. Směs byla převedena do ledové vody a odfiltrována s pomocí vakua. Zbytek byl za varu několikrát extrahován methanolem. Byly získány bílé krystaly s bodem tání 261-63 °C.

Příklad 3

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidiny)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Sloučenina byla připravena obdobně jako u příkladu 1 ze 3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonyl-2H-benzo/b/pyran-4-olu. Byly získány bílé krystaly s bodem tání 227-29 °C.

Separace antipodů - příklad 3a

1,075 g (0,0025 molu) $\pm$ 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-olu bylo rozpuštěno v 5 ml 1,2-dichlorbenzenu a bylo přidáno 0,9 g S(-)-1-fenylethyl isokyanátu a směs byla při 140 °C míchána po dobu 12 h. Připravená směs byla dále chromatograficky dělena na silikagelu s použitím mobilní fáze toluen/ethylacetát 1:1. Diastereomerní karbamát, který migroval pomaleji, byl oddělen a krystalizací toluenu byl získán v čisté formě (b.t. 243-245 °C). Hydrolýzou NaOH v ethanolu při 80 °C byl získán + 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol s bodem tání 209-211 °C a $(\alpha)_D^{20} = +109^\circ$ ($c = 0,28$ v CHCl_3).

Příprava výchozí látky

3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonyl-2H-benzo/b/pyran-4-ol byl připraven z 2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonyl-2H-chromenu a N-bromoskucinimidu ve směsi 9:1 dimethylsulfoxidu a vody. Bod tání: 202-203 °C.

2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonyl-2H-chromen byl získán z 2,2-dimethyl-4-hydroxy-7-methoxy-6-fenyl-sulfonyl-chromenu a oxichloridu fosforečného/pyridinu v benzenu. Bod tání byl 140-41 °C.

2,2-dimethyl-4-hydroxy-7-methoxy-6-fenylsulfonylchroman byl získán z 2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonylchroman-4-onu a borohydridu sodného v methanolu. Bod tání: 146-47 °C.

2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonylchroman-4-on byl získán z fenylsulfonylchloridu, 2,2-dimethyl-7-methoxychroman-2-onu a chloridu hlinitého v methylenchloridu. Bod tání: 223-25 °C.

Příklad 4

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-methylfenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

0,75 g (0,025 molu) 80 % NaH bylo dáno do 8,2 g (0,02 molu) 3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-methylfenylsulfonyl)-2H-benzo/b/pyran-4-olu ve 30 ml dimethylsulfoxidu. Po míchání při 20 °C po dobu 1 hodiny bylo přidáno 0,75 g (0,025 molu) 80 % NaH a 1,9 ml (0,025 molu) 2-pyrálidonu a směs byla míchána při 40 °C po dobu 45 minut a při 20 °C po dobu 6 hodin. Směs byla převedena do ledové vody a sraženina pak byla za vakua odfiltrována, vysušena a několikrát rekrystalována z methanolu. Byly získány krystaly s bodem tání 242 až 243 °C.

Příprava výchozí látky

3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(4-methylfenylsulfonyl)-2H-benzo/b/pyran-4-ol

14,2 g (0,08 molu) čerstvě rekrystalovaného N-bromo-sukcinimidu bylo dáno do 12,6 g (0,04 molu) 2,2-dimethyl-6-(4-methylfenylsulfonyl)chromenu rozpuštěného v 70 ml dimethylsulfoxidu a 1,4 ml vody za chlazení (isopropylalkohol + led) při 15 °C. Teplota vzrostla na 27 °C. Směs byla ochlazená na 20 °C a po míchání v délce 1 hodiny byla převedena do ledu s ethylacetátem. Ethylacetátová fáze byla několikrát promyta vodou a vysušena Na₂SO₄. Po zakoncentrování vykrystalizoval bromohydrinový derivát. Byly získány krystaly s bodem tání 141 až 142 °C.

Příklad 5

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

Roztok 6,3 g (0,02 molu) 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-6-fenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyranu v 20 ml DMSO byl po kapkách při 20 °C přidán do suspenze 0,6 g (0,02 molu) 80 % NaH v 10 ml DMSO. Pak bylo přidáno 2,3 ml (0,03 molu) 2-pyrolidinonu a směs byla při 45 °C míchána po dobu jedné hodiny. Pak byla ponechána stát přes noc při 20 °C a nalita do ledové vody. Sraženina byla odfiltrována za vakua, promyta do neutrality, vysušena a chromatograficky dělena na silikagelu s použitím methylenchlorid/methanolu 19:1. Byly jímány frakce o objemu 30 ml. Frakce 12 - 25 byly zakoncentrovány a zbytek byl rekrystalizován z acetonitrilu.

Bod tání: 201 až 202 °C.

Příprava výchozího materiálu

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3,4-epoxy-6-fenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran byl získán ze 3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran-4-olu s NaH v DMSO.

Bod tání: 103 až 105 °C.

3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-2H-benzo[b]pyran-4-ol byl získán ze 2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-2H-chromenu a N-bromosukcinimidu ve směsi 9:1 dimethylsulfoxidu a vody.

Bod tání: 126 °C.

2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-2H-chromen s bodem tání 70 až 71 °C byl připraven známým způsobem ze 4-fenylsulfonylfenyl 1,1-dimethylpropargyl etheru. Tento ether byl získán známým způsobem z 4-fenylsulfonylfenolu a 3-methyl-3-chlorobutinu.

+ 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-2H-benzo/b/pyran-3-ol (Příklad 5a)

± 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-2H-benzo/b/pyran-3-ol byl esterifikován (-) menthoxyacetylchloridem standardním způsobem. Diastereomerní estery byly separovány na silikagelové koloně s použitím methylenchlorid/ethylacetátu (9:1) a hydrolyzovány za míchání při 20 °C alkoholickým roztokem ethylátu sodného. Po naředění studenou vodou byla sraženina odfiltrována za vakua, promyta do neutrality a promyta etherem.

+ 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Bod tání: 122 až 123 °C, $[\alpha]_D = + 39,5^\circ$ (c=1 v ethanolu).

Příklad 6

6-(4-chlorofenylsulfonyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Sloučenina byla připravena obdobně jako u příkladu 1 z 3-bromo-6--(chlorofenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-2H-benzo/b/pyran-4-olu.

Byly získány bílé krystaly s bodem tání 260 až 262 °C.

Příprava výchozí látky

Obdobně jako u příkladu 1:

3-bromo-6-(4-chlorofenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-2H-benzo/b/pyran-4-ol s bodem tání 175 až 177 °C.

6-(4-chlorofenylsulfonyl)-2,2-dimethyl-7-methoxychromen s bodem tání 142 až 143 °C.

Příklad 7

6-(4-bromofenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-trans-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Připraveno obdobně jako u příkladu 1 z 3-bromo-6-(4-bromofenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-2H-benzo/b/pyran-4-olu.

Bílé krystaly, bod tání 281 až 282 °C.

Příklad 8

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(4-methoxyfenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Sloučenina byla připravena analogicky jako v příkladu 1 ze 3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(4-methoxyfenylsulfonyl)-2H-benzo/b/pyran-4-olu a měla bod tání 286 až 287 °C.

Příklad 9

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(2-thienylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Sloučenina byla připravena obdobně jako v příkladu 1 ze 3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-(2-thienylsulfonyl)-2H-benzo/b/pyran-4-olu. Bod tání 135 až 136 °C.

Příklad 10

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-ethoxy-6-fenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Sloučenina byla připravena obdobně jako v příkladu 1 ze 3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-ethoxy-6-fenylsulfonyl-2H-benzo/b/pyran-4-olu. Bod tání: 197 až 198 °C.

Příklad 11

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-piperidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Sloučenina byla připravena obdobně jako v příkladu 2 ze

3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-6-fenylsulfonyl-2H-benzo/b/pyran-4-olu. Byly získány bílé krystaly s bodem tání 157 až 158 °C.

Příklad 12

6-(4-kyanofenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Sloučenina byla připravena obdobně jako v příkladu 1 ze 3-bromo-6-(4-kyanofenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-benzo/b/pyran-4-olu. Byly získány bílé krystaly s bodem tání 234 až 235 °C.

Příprava výchozí látky

3-bromo-6-(4-kyanofenylsulfonyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-benzo/b/pyran-4-ol byl získán jak bylo popsáno v příkladu 3 ze 6-(4-kyanofenylsulfonyl)-2,2-dimethyl-3-chromenu.

Bod tání: 157 až 158 °C.

Příklad 13

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-methoxyfenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Sloučenina byla připravena obdobně jako u příkladu 1 ze 3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-methoxyfenylsulfonyl)-2H-benzo/b/pyran-4-olu. Byly získány bílé krystaly s bodem tání 196 až 198 °C.

Příklad 14

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-methylfenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Postup byl podle příkladu 1. Byly získány bílé krystaly s bodem tání 214 až 216 °C.

Příklad 15

3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-chlorofenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-ol

Postup byl podle příkladu 1. Byly získány bílé krystaly s bodem tání 85 až 87 °C.

Příklad 16

Příprava 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-olu (sloučenina podle příkladu 5 postupem c)

Roztok 3-bromo-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-2H-benzo/b/pyran-4-olu v ethanolu byl míchán za tlaku 8 bar NH_3 v autoklávu při 50 °C po dobu 8 hodin. Směs byla ochlazená a odpařena do sucha a rekrystalizována z ethylacetátu. Byl získán 4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-2H-benzo/b/-pyran-3-ol s bodem tání 160 až 163 °C a ihned podroben acylaci 4-chlorobutyrylchloridem. Proto byla látka rozpuštěna spolu s kyselým chloridem v CH_2Cl_2 a míchána ve dvoufázové směsi s 2N roztokem hydroxidu sodného při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Obvyklým zpracováním byl získán 4-(4-chlorobutyrylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-2H-benzo/b/pyran-4-ol s bodem tání 155 až 157 °C. Produkt z nadpisu byl získán cyklizací, která byla provedena rozpuštěním látky v tetrahydrofuranu, bylo přidáno stechiometrické množství 80% suspenze NaH v oleji a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Finální produkt byl shodný s produktem získaným postupem b). Bod tání byl 200 až 201 °C. Jestliže byl 4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-2H-benzo/b/pyran-3-ol podroben racemickému dělení, bylo možno získat z tohoto (+) enantio-

meru čistý (+) enantiomer z příkladu 5a, se stejnými vlastnostmi.

Příklad 17

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

Postup byl proveden podle příkladu 1. Bod tání: 211 až 212 °C.

Farmakologické údaje:

a) Účinek na poruchy respiračního traktu

Účinek na bronchokonstrikce indukované histaminem u morčat.

Postup:

Bílá morčata obou pohlaví a hmotnosti mezi 450 a 550 g byla anestetizována 60 mg/kg pentobarbitalem i.p.. Po tracheotomii byla dýchána pomocí pumpy Starling (Braun, Melsungen). Vdechový objem byl stanoven pro maximální objem plic. Nádechový tlak byl nastaven na 80 mm H₂O s použitím vodního sloupce (Rosenthal and Dervinis). Dechová rychlost byla 30 dechů/min. Přebytek respiračního vzduchu mohl procházet odbočkou v inhalační trubici do promývací láhve, která byla upravena jako přetlakový vodní ventil. Když byl vzduch pumpován ze Starlingovy pumpy inhalační trubici do plic, plíce se nafukovaly, dokud v systému nenastal tlak, který byl nastaven výškou vodního sloupce (80 mm H₂O). Další vstupující vzduch pak již procházel vodním uzávěrem (ventilem) do promývací láhve. Přebytečný vzduch, který unikl do láhve po nastavení tlaku, byl měřen s použitím pístového zapisovače. Tímto způsobem byla stanovena změna odporu dýchacích cest. Měření bylo prováděno způsobem mírně modifikované Konzett-Rösslerovy metody, kde pístový zapisovač byl vyměněn za Fleischovu trubici dy-

namického tlaku (typ 0000). Vzniklý rozdíl v tlaku byl měřen diferenciálním převodníkem tlaku Statham PM 97 TC. K záznamu měření byl použit vícekanálový zapisovač Hellige.

Testované látky byly dávkovány jako aerosol s použitím ultrazvukového atomizátoru (Monaghan M 650). Komůrka atomizátoru byla připojena k inhalační trubici dechové pumpy a inhalace trvala 1 minutu. Atomizovaný objem byl 0,02 ml/min.

Pro atomizaci byl použit fyziologický solný roztok, do kterého byla testovaná látka přidána jako roztok v propandiolu.

Při kontrolních pokusech bylo stanoveno, že rozpouštědlo - propandiol/fyziologický solný roztok - je samotné neúčinné.

Bronchokonstrikce byla vyprovokována dávkováním histamin-dihydrochloridu ($6-12 \mu\text{g/kg}$ i.v.). Dávkování bylo provedeno cévkou zavedenou do krční tepny. Dávka byla určena tak, aby indukovaná bronchokonstrikce způsobila 60% dechový "přebytek" objemu vzduchu. Histaminové dávky byly aplikovány v 5 min. intervalech. Po nejméně 3 dobře reprodukováných bronchokonstrikcích byly aplikovány testované látky po dobu 1 minuty, a po době působení v délce 2 minuty byly znovu indukovány bronchokonstrikce a opakovány v intervalech 5 minut.

Stupeň inhibice bronchokonstrikcí indukovaných histaminem po působení testovaných látek byl stanoven měřením bronchodilatorické aktivity a je uvedena jako % změny oproti kontrolním pokusům.

Všechny výsledky byly zpracovány metodou lineární regrese a bylo určeno ID_{50} .

Výsledky:

% inhibice bronchokonstrikce indukované histaminem

Sloučenina	Dávka	n	% inhibice
Příklad 5a	1 μ g/kg	6	14 $\pm$ 4
+ 3,4-dihydro-2,2-	3 μ g/kg	6	35 $\pm$ 4
dimethyl-6-fenyl-	10 μ g/kg	6	77 $\pm$ 7
-sulfonyl-trans-4-			
(2-oxo-1-pyrolidinyl)-			
2H-benzo/b/pyran-3-ol			

ID₅₀: 4,39 μ g/kg

b) Močové cesty

Působení látek na rytmické kontrakce indukované KCl
u morčat in vitro.

Postup:

Samečci morčat byli zabiti úderem do zátylku a odkrveny přes karotis. Ze zvířete byly ihned odebrány dva močovody, nebyla použita část v blízkosti renal pelvis, na kterých bude pozorovatelná pohybová aktivita. Kousky 2 cm dlouhé byly nejprve zbaveny vazivových tkání v Petriho misce s obsahem roztoku Tyrodu a potom suspendovány v 25 ml orgánové lázni (Rhe-
ma Labortechnik, Hofheim), ve všech případech s tenzí 4,9 mN (= 0,5 p). Orgánová lázeň obsahovala roztok (Tyrod) následujícího složení (mmol/l): NaCl 137, KCl 2,68, MgSO₄ 1,05, CaCl₂ 1,8, NaH₂PO₄ 0,41, NaHCO₃ 11,9, glukóza 5,55; byla udržována při teplotě 37 °C a probublávána směsí 95 % O₂, 5 % CO₂.

Kontrakce byly měřeny izometricky s použitím Gould/Stat-ham UC 2 sestavy. Po dosažení rovnováhy po nejméně 15 minutách byl do roztoku přidán KCl, aby byla dosažena koncentrace 4×10^{-2} mol/l. Činidlo bylo ponecháno v lázni 2 minuty, během

které doby probíhají fázové kontrakce bez pozorovatelného zvýšení základního napětí.

Pak bylo jednu minutu prováděno promývání, kdy ihned přestaly kontrakce. Po druhém opakování přidavku činidla a promývací procedury byla do lázně přidána testovaná látka (benzopyranový derivát ve formě roztoku v 0,1 ml ethanolu, finální koncentrace byla ve všech případech 10^{-7} mol/l), a byla ponechána působit jednu minutu, než byl přidán KCl. Opakované promývací postupy byly následovány dvěma finálními přidavky činidla a promývacími procedurami.

Během každé dvouminutové periody, způsobené KCl, byly určeny následující parametry:

1. Síla kontrakce
2. Frekvence kontrakcí
3. Součin síly a frekvence kontrakcí.

Z měření byly vyřazeny výsledky, kdy síly kontrakce byly menší než 4 mN a frekvence byla menší než 2/min ve více než jedné periodě ze čtyř, kdy bylo v lázni pouze činidlo KCl. Bylo stanoveno procento inhibice testovanou látkou ve srovnání se základní hodnotou získanou ze dvou počátečních pokusů.

Kromě aritmetického průměru ($\bar{x}$) byla spočítána standardní odchylka (SEM).

Výsledky:

n = počet ureter (močovodů)

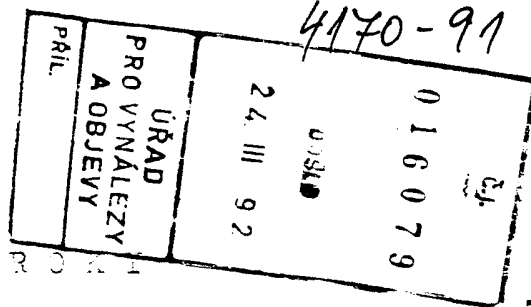
Sloučenina	Síla kontrakce	frekvence	k.v	n
	k (%)	v (%)	(%)	
3,4-dihydro-2,2-dimethyl- -6-(2-chlorofenylsulfonyl)- -trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)- -2H-benzo[b]pyran-3-ol	68 $\pm$ 11	67 $\pm$ 14	85 $^{+7}$	4

Příklad 15

Ref: R. Schiantarelli a W. Kurmann, Arzneimittel-Forschung/
Drug Research 30, 1102-1109 (1980).

Průmyslová využitelnost

Sloušenina podle vynálezu je možno použít k výrobě
léčiv, účinných při funkčních poruchách plic a/nebo močो-
vých cest.



1. Použití sloučeniny vzorce I, kde
 R_1 znamená H, OH, (C_1-C_2) -alkoxy, (C_1-C_2) -alkyl nebo NR_4R_5 ,
kde R_4 a R_5 jsou shodné nebo různé a značí H, (C_1-C_2) -
-alkyl nebo (C_1-C_3) -alkylkarbonyl,
 R_2 a R_3 jsou shodné nebo různé a značí alkyl s 1 až 4 ato-
my uhlíku,
Ar značí aromatický nebo heteroaromatický systém, který je
nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 3 shodnými nebo
různými radikály, které jsou (C_1-C_2) -alkyl, (C_1-C_2) -
-alkoxy, halogen, trifluoromethyl, CN, NO_2 , $CO-(C_1-C_2)$ -
-alkyl nebo $SO_m-(C_1-C_2)$ -alkyl, kde $m = 1$ nebo 2,
 n je 1 nebo 2,
X značí řetězec $(CH_2)_r$, který může obsahovat v řetězci
heteroatomy O, S nebo NR_6 , kde R_6 značí H nebo (C_1-C_4) -
-alkyl, a r jsou čísla 2, 3, 4 nebo 5,
pro přípravu léků působících na funkční poruchy plic
a/nebo při poruchách močových cest.
2. Farmaceutický přípravek působící na funkční poruchy plic,
který obsahuje vedle běžných aditiv jako aktivní složku
sloučeninu vzorce I.
3. Sloučenina vzorce I pro použití při funkčních poruchách
plic a/nebo poruchách močových cest.
4. Použití sloučeniny popsané v bodě 1, kde R_1 až R_3 a
 $ArSO_n$ jsou jaké byly popsány v bodě 1, a X značí $(CH_2)_r$,
kdy $r = 3$ nebo 4.
5. Použití podle bodu 1, kde
 R_1 až R_3 jsou jak bylo uvedeno výše,
Ar je fenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný
jako v bodě 1 a
X značí $(CH_2)_r$, kdy $r = 3$ nebo 4.

6. Použití podle bodu 1, kde

R_1 je vodík,

R_2 a R_3 značí (C_1-C_2) -alkyl,

Ar značí fenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním substituentem, který je (C_1-C_2) -alkyl, (C_1-C_2) -alkoxy nebo halogen,

n je 2 a

X značí $(CH_2)_r$, kdy $r = 3$ nebo 4.

7. Použití sloučeniny vzorce I jak je popsáno v bodě 1, kde

R_1 značí vodík,

R_2 a R_3 značí (C_1-C_2) -alkyl,

X značí $(CH_2)_3$,

Ar značí C_6H_4Cl a

n je 2,

pro přípravu léků používaných při poruchách močových cest.

8. Použití jak je popsáno v bodě 1, kde

R_1 značí vodík,

R_2 a R_3 značí (C_1-C_2) -alkyl,

Ar značí fenyl,

n je 2 a

X značí $(CH_2)_3$.

9. Použití 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-(2-chlorfenylsulfonyl)-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-olu pro přípravu léků používaných při poruchách močových cest.

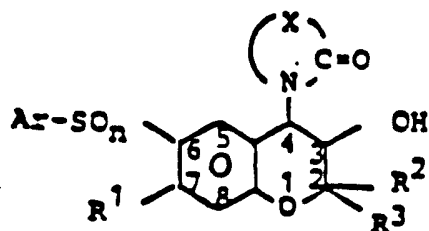
10. Použití 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-fenylsulfonyl-trans-4-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-2H-benzo/b/pyran-3-olu pro přípravu léků proti poruchám dýchacích cest.

11. Použití sloučeniny I novým způsobem uvedeným v popisu a/nebo příkladech.

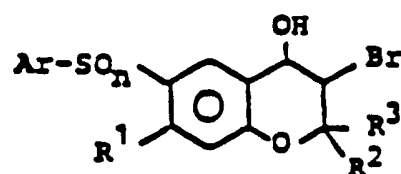
12. Nový farmaceutický přípravek působící při funkčních poruchách plic, který je uveden v popisu a/nebo příkladech. •
13. Sloučenina vzorce I, působící proti funkčním poruchám plic a/nebo močových cest, která je zde uvedena v popisu a/nebo příkladech. •

4170-91

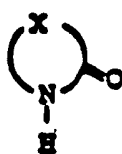
016079	24. III 92	ÚRAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	Pril.
--------	------------	----------------------------------	-------



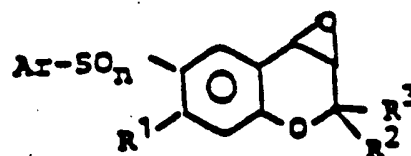
I



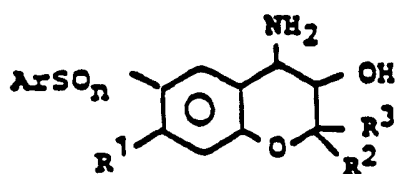
II



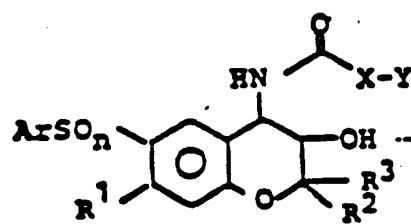
III



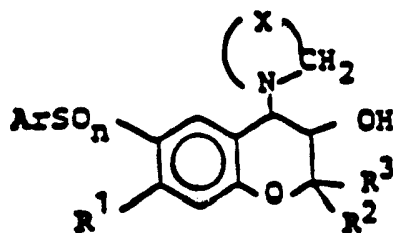
IV



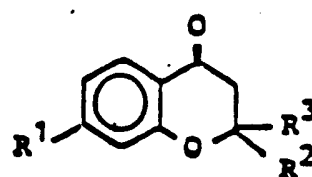
V



VI

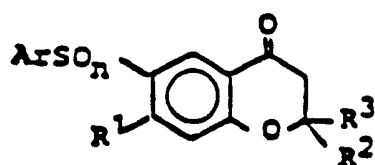


VII

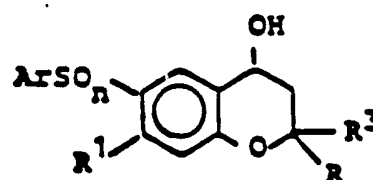


VIII

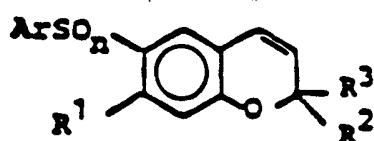
4140-91



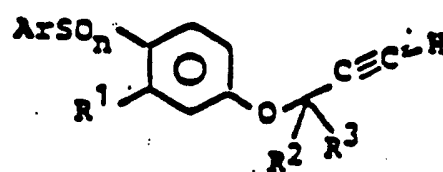
IX



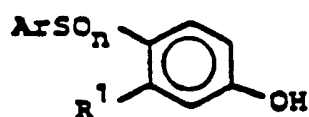
X



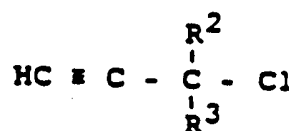
XI



XII



XIII



XIV

016079
24. III 92
URAD PRO VYNALEZY A OBJEVY
Phil