

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

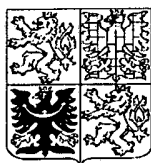
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3688-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24. 05. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.05.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9510477**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/02257**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/37490**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D	405/04
C 07 D	405/14
C 07 D	493/04
C 07 D	311/74
A 61 K	31/35
A 61 K	31/435
A 61 K	31/015

(71) Přihlášovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:

Manley Paul W., Arlesheim, CH;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Benzopyrany, způsob jejich přípravy,
farmaceutické prostředky, které je obsa-
hují a jejich použití**

(57) Anotace:

Vynález se týká nových 2,2-dialkyl- nebo trans-2,2-dialkyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-4-karboxamido-6-(N-arylsulfonylamido)-2 H-1-benzopyranů a dále jejich N-oxidů, esterů a jejich solí a způsobů jejich přípravy a jejich použití jako léčiv, například k otvírání draslíkových (K^+) kanálků, bronchodilatátorů a čididel pro potlačení hyperaktivity, například k léčení astma.

CZ 3688-97 A3

Benzopyrany, způsob jejich přípravy, farmaceutické prostředky které je obsahují a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká nových 2,2-dialkyl- a 2,2-dialkyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-2H-1-benzopyranů a dále jejich solí, esterů a N-oxidů, způsobů jejich přípravy a jejich použití jako léčiv a farmaceutických prostředků, které tyto sloučeniny obsahují.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu v jeho nejširším aspektu jsou:

1. 2,2-dialkyl- nebo trans-2,2-dialkyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-4-karboxamido-6-(N-arylsulfonamido)-2H-1-benzopyrany, kde všechny alkylové skupiny obsahují 1 až 5 atomů uhlíku, nebo jejich N-oxidy nebo fyziologicky hydrolyzovatelné a fyziologicky přijatelné estery těchto benzopyranů nebo N-oxidů, nebo kvartérní amoniové soli těchto benzopyranů, N-oxidů nebo esterů.

Alkylové skupiny nebo části sloučenin definovaných v odstavci 1 shora mohou mít rozvětvený nebo přímý řetězec. Vhodné arylsulfonamidové části zahrnují sulfonamid skupiny, které jsou N-substituovány arylem nebo N,N-disubstituovány arylem a alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo N,N-disubstituovány arylem a alkylenovou skupinou se 2 až 5 atomy uhlíku, která je vázána k arylové skupině za vzniku bicyklické struktury, například tetrahydrochinolinylové části. Výraz "aryl" zde zahrnuje mono- nebo bicyklické aromatické skupiny, případně obsahující jeden nebo více atomů dusíku, jako je například fenylová skupina, naftylová skupina nebo pyridylová skupina, které mohou být případně substituovány, například až třemi substituenty vybranými ze souboru, který

20.11.97

zahrnuje halogen, alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, halogenalkylskupinu s 1 až 3 atomy halogenu a 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, zejména fenylovou skupinu, fluorfenylovou skupinu, trifluormethylfenylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu.

Jak bude dále popsáno, sloučeniny podle vynálezu, například jak jsou definovány v odstavci 1 výše, mají účinek na otvírání draslíkových (K^+) kanálků [viz například Cook a j., "Potassium Channels: Structure, Classification, Function and Therapeutic Potencial", vyd. N. S. Cook, Ellis Horwood, Chichester (1990), str. 181 až 255]. Benzopyranové deriváty, které jsou substituovány v poloze 4 karboxamid skupinou a které se vyznačují účinkem na otvírání K^+ -kanálků, jsou rozsáhle popsány v literatuře a představují významnou a zřetelnou třídu sloučenin. 4-karboxamidová část ve sloučeninách podle vynálezu může zahrnovat jakékoliv z těchto známých a v literatuře s ohledem na otvírání K^+ -kanálků popsaných benzopyranů, včetně N-substituovaných, například cyklických, karboxamidových částí. Výhodné karboxamidové části, pokud jde o sloučeniny podle vynálezu, jsou skupiny vzorce $-N(R_9)-COR_{10}$, jak jsou definovány níže.

Je třeba si uvědomit, že benzopyranové jádro sloučenin, definovaných v odstavci 1, může obsahovat substituenty kromě těch, které již byly specificky definovány. Obzvláště mohou být například substituovány v poloze 7 alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, zejména v poloze 7 methylovou skupinou, například jak bude uvedeno u sloučenin obecného vzorce I.

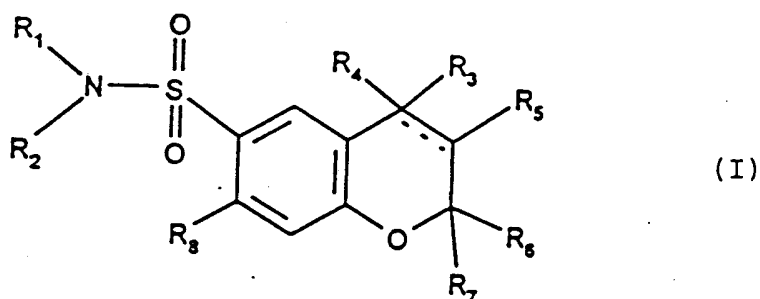
Podle vynálezu jsou výhodné 2,2-dialkyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-4-karboxamido-6-(N-arylsulfonamido)-2H-1-benzopyrany, kde alkylové skupiny obsahují 1 až 5 atomů uhlíku, a/nebo jejich N-oxidy, estery a soli, jak jsou definovány v odstavci 1 výše. 3-hydroxyskupina a 4-karboxamidová skupina v těchto

20.11.97

sloučeninách jsou v trans-konfiguraci, jak je uvedeno v odstavci 1. Z této skupiny sloučenin jsou obvykle výhodné (3S,4R)-enantiomery ať v čisté nebo v podstatě čisté formě nebo ve formě isomerní, například racemické, směsi, jak bude dále uvedeno u sloučenin obecného vzorce I.

Podle ještě specifitějšího aspektu jsou podstatou vynálezu:

2. Sloučenina obecného vzorce I



kde

R_1 znamená aryl,

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku vázanou k R_1 ,

R_3 znamená skupinu obecného vzorce $-N(R_9)-COR_{10}$, kde R_9 je atom vodíku a R_{10} je fenyl nebo pyridyl, nebo R_9 a R_{10} spolu dohromady tvoří 1,3-butadienylenovou skupinu, nebo znamenají skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_n-$ nebo



kde n je celé číslo 3 až 5 a m je 1 nebo 2,

R_4 znamená atom vodíku a R_5 je hydroxyskupina v trans poloze

20.11.97

vzhledem k R_3 , nebo

R_4 a R_5 spolu dohromady znamenají další vazbu, jak je naznačeno tečkovanou čarou,

R_6 a R_7 jsou nezávisle na sobě alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, a

R_8 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku,

nebo jejich N-oxidy,

nebo fyziologicky hydrolyzovatelné a fyziologicky přijatelné estery těchto sloučenin nebo N-oxidů, nebo soli s kyselinami nebo kvarterní amoniové soli těchto sloučenin, N-oxidů nebo esterů.

Alkylové skupiny, jako R_2 , R_6 , R_7 a R_8 mohou být s přímým nebo rozvětveným řetězcem, R_6 a R_7 znamenají oba s výhodou methylovou skupinu. R_8 je s výhodou atom vodíku nebo methylová skupina, nejvýhodněji atom vodíku.

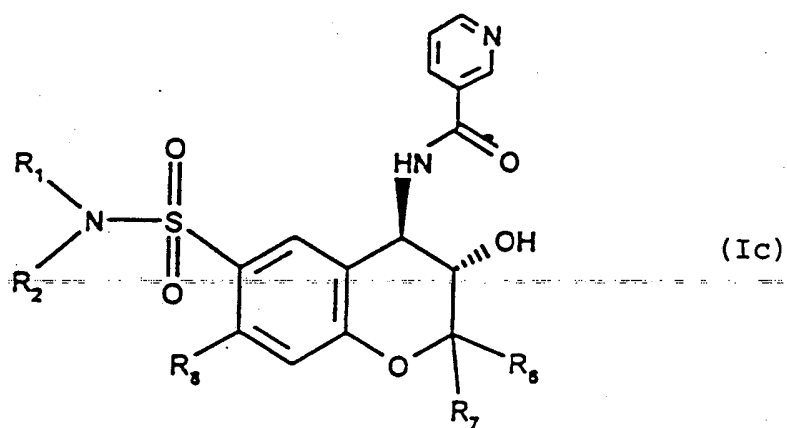
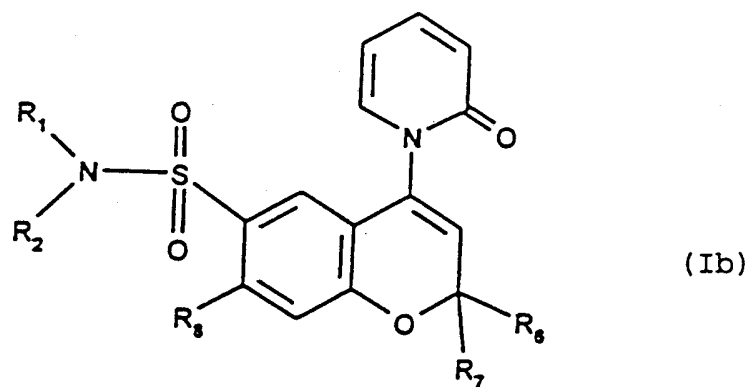
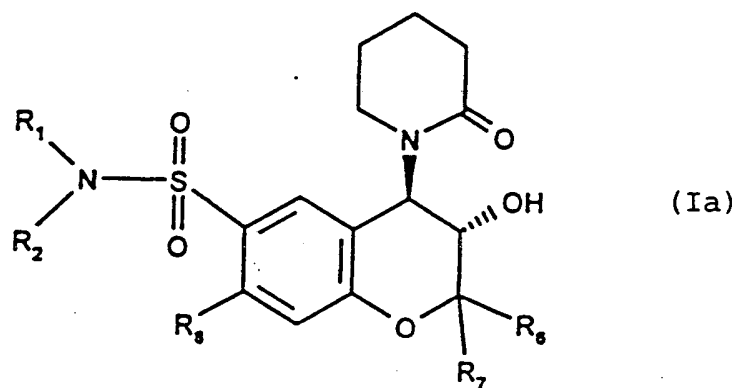
Ve výhodné skupině sloučenin obecného vzorce I R_1 znamená fenyl, fluorfenyl, trifluormethylfenyl, methoxyfenyl nebo pyridyl a/nebo R_2 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo atom vodíku nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří 1,2,3,4-tetrachydrochinolin-1-yllovou skupinu.

V další výhodné skupině sloučenin obecného vzorce I v substituentu R_3 je R_9 atom vodíku a R_{10} pyridylová skupina (zejména 3-pyridyl) nebo R_9 a R_{10} společně tvoří 1,3-butadienylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo tetramethylenovou skupinu. Nejvýhodněji R_9 a R_{10} společně tvoří tetramethylenovou skupinu.

Výhodně R_4 znamená atom vodíku a R_5 znamená hydroxyskupinu.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ia, Ib a Ic

20.11.97



20.11.97

kde R_1 , R_2 , R_6 , R_7 a R_8 mají význam uvedený shora.

2,2-dialkyl- nebo trans-2,2-dialkyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-4-karboxamido-6-(N-arylsulfonamido)-2H-1-benzopyrany, kde všechny alkylové skupiny obsahují 1 až 5 atomů uhlíku zahrnují následující sloučeniny:

- a. trans-1,2,3,4-tetrahydro-1-[[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-yl]sulfonyl]chinolin
- b. trans-N-fenyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- c. trans-N-(4-methoxyfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- d. trans-N-methyl-N-fenyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- e. trans-N-methyl-N-(4-methoxyfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- f. trans-N-methyl-N-(3-methoxyfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- g. trans-N-methyl-N-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- h. trans-N-methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- i. trans-N-methyl-N-(3-trifluormethylfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- j. trans-N-methyl-N-(pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

20.11.97

- k. *trans*-N-methyl-N-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- l. *trans*-N-ethyl-N-fenyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- m. *trans*-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-[(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl)sulfonyl]-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid
- n. *trans*-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-[(N-methyl-N-fenylamino)sulfonyl]-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid
- o. *trans*-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-[(N-ethyl-N-fenylamino)sulfonyl]-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid
- p. *trans*-N-methyl-N-fenyl-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- q. N-methyl-N-fenyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- r. (3*S*, *trans*)-N-methyl-N-fenyl-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- s. (3*S*, *trans*)-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-[(N-methyl-N-fenylamino)sulfonyl]-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid
- t. (3*S*, *trans*)-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-[(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl)sulfonyl]-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid
- u. (3*S*, *trans*)-N-fenyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

Zvlášť výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny Ia, Ib nebo Ic, kde

R₁ znamená fenylovou skupinu,

R₂ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu nebo znamená

20.11.97

trimethylenovou skupinu vázanou k R_1 tak, že R_1 a R_2 společně s atomem dusíku tvoří 1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yllovou skupinu,

R_6 a R_7 znamenají methylovou skupinu a R_8 znamená atom vodíku.

Některé benzopyrany podle vynálezu tvoří N-oxidy, například na atomu dusíku pyridylové skupiny. Tyto N-oxidy mají srovnatelnou účinnost (jak bude níže popsáno) a snášitelnost se základními sloučeninami a tvoří také součást předloženého vynálezu.

Výrazem "fyziologicky hydrolyzovatelný a fyziologicky přijatelný ester" se rozumí ester, jehož hydroxyskupina (například ve vzorci I hydroxyskupina R_5) je esterifikována a který je hydrolyzovatelný za fyziologických podmínek za vzniku kyseliny, která je sama o sobě fyziologicky snášitelná v dávkách, které se mají podávat. Je třeba si uvědomit, že tyto estery jsou proformou léku běžného typu a že mají srovnatelnou účinnost a snášenlivost k základním sloučeninám. Jako příklady takových esterů lze uvést například estery karboxylové kyseliny obsahující alkylskupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, benzoové kyseliny a salicylové kyseliny.

Soli s kyselinami například sloučenin obecného vzorce I, jejich N-oxidy a jejich definované estery zahrnují soli jak s anorganickými tak s organickými kyselinami. Tyto soli mají také srovnatelnou účinnost jako volné sloučeniny, N-oxidy a estery. Farmaceuticky přijatelné soli s kyselinami pro farmaceutické použití podle předloženého vynálezu, jak bude zde popsáno, zahrnují například soli s kyselinou chlorovodíkovou, s kyselinou sírovou a s kyselinou fumarovou.

Kvarterní amoniové soli například sloučenin obecného vzorce I, jejich N-oxidy a jejich definované estery zahrnují například soli s organohalogenidy, například s alkylhalogenidy. Farmaceuticky přijatelné kvarterní amoniové soli pro far-

20.11.97

maceutické použití podle předloženého vynálezu, jak bude zde popsáno, zahrnují například takovéto soli s methylijodidem.

Pro farmaceutické použití podle předloženého vynálezu jsou výše uvedené esterové formy obvykle méně výhodné.

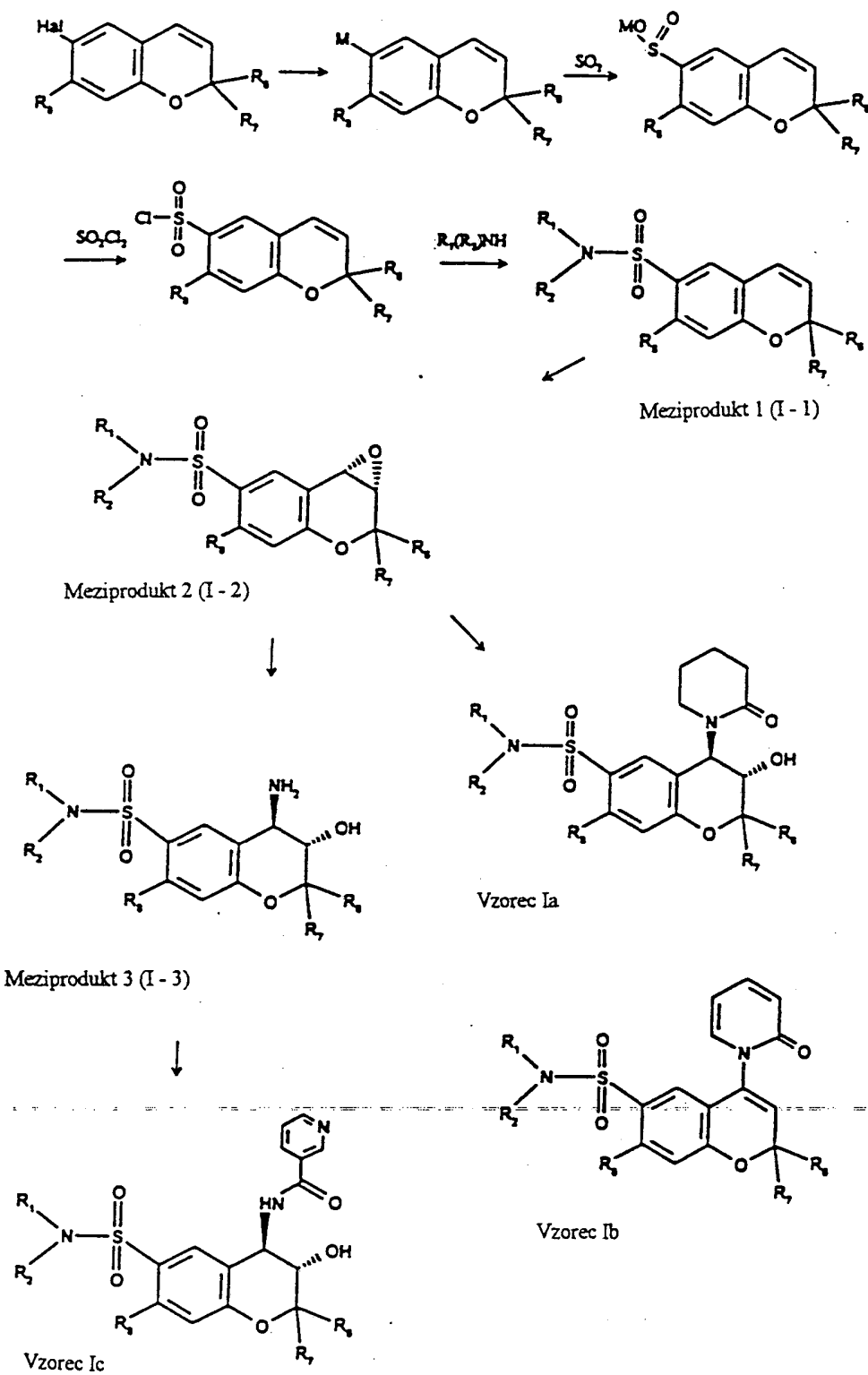
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R_4 je atom vodíku a R_5 je hydroxyskupina, jakož i jejich N-oxidy, estery a soli, jak byly výše popsány, mají konfiguraci $(3S^*, 4R^*)$, t. j. konfigurace skupin R_3 a R_5 v polohách 3 a 4 je trans. Sloučeniny podle vynálezu tak existují v enantiomerní formě, t. j. jako opticky aktivní antipody, mající $[3S, 4R]$ nebo $[3R, 4S]$ konfiguraci. Předložený vynález samozřejmě zahrnuje jak jednotlivé enantiomery (opticky aktivní, $[3S, 4R]$ nebo $[3R, 4S]$, antipody), tak i jejich směsi, například racemické směsi.

Při farmaceutickém využití prostředku podle vynálezu se předpokládá nebo převážně předpokládá použití $[3S, 4R]$ enantiomerů, které jsou výhodné. Vhodně mohou být tyto $[3S, 4R]$ enantiomery podle předloženého vynálezu použity v čištěné formě, t. j. že obsahují méně než 50 % enantiomerních nečistot, mnohem vhodněji mohou být použity v čisté nebo v podstatě čisté formě, například že obsahují méně než 10 %, s výhodou 5 % nebo méně, například 1 nebo 2 % nebo méně $[3R, 4S]$ enantiomerních nečistot.

Sloučeniny podle odstavce 1) nebo 2) shora, například obecného vzorce I se mohou připravit z odpovídajícího 1a,7b-dihydro-2,2-dialkyl-6-(aryl(nebo 2,2-dimethylpropyl)-sulfonamido)-2H-oxireno[c][1]benzopyranu, kde alkyl obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku (například meziprodukt 2 dále) a jak je podrobněji popsáno dále, podle reakčního schématu A (kde Hal znamená halogen, výhodně brom, M znamená kov nebo halogenid kovu, například halogenid lithia nebo hořčíku (Hal-Mg, například BrMg-) a R skupiny mají význam uvedený u vzorce I shora:

20.11.97

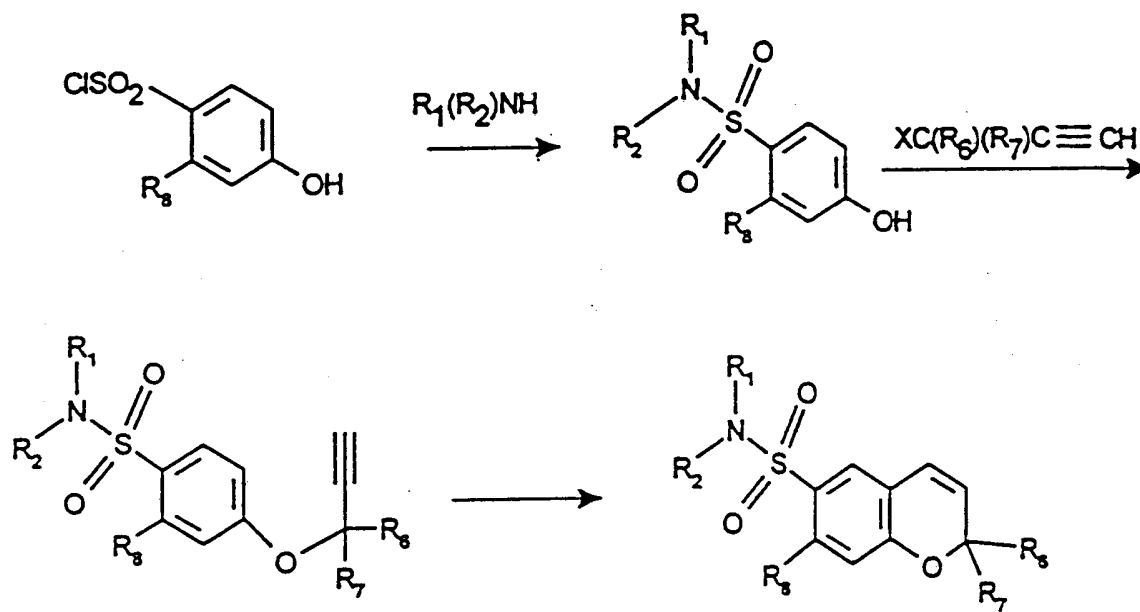
Reakční schema A



20.11.97

Meziprodukt I se může alternativně připravit podle následujícího obecného reakčního schématu B:

Reakční schema B



Meziprodukt I (I - 1)

kde skupiny R mají význam jak je definováno shora a X znamená odcházející skupinu, například halogen, výhodně chlor. Poslední stupeň (cyklizace etheru) se provede zahříváním (například na teplotu okolo 200 °C) ve vhodném vysokovroucím rozpouštědle, například N,N-diethylanilinu nebo 1,2-dichlorbenzenu. Tvorba etheru alkylací fenolové sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce $XC(R_6)(R_7)CCH$ se výhodně provede při bá-
zických podmínkách v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například za použití bezvodého uhličitanu kovu (například uhličitanu draselného) jako báze v aprotickém rozpouštědle (například butan-2-onu v přítomnosti katalyzátoru na bázi sloučeniny stříbra (například oxid stříbrný) nebo za použití 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-enu jako báze ve vhodném rozpouštědle (například acetonitrilu) v přítomnosti katalyzátoru

20.11.97

na bázi soli mědi (například chloridu měďného).

Dále je podstatou vynálezu také:

3. Způsob přípravy benzopyranů, jak jsou definovány v odstavci 1) výše, například sloučenin obecného vzorce I, jak jsou definovány v odstavci 2) výše, nebo jejich N-oxidů, nebo fyziologicky hydrolyzovatelných a fyziologicky přijatelných esterů těchto benzopyranů nebo N-oxidů, nebo solí s kyselinami nebo kvarterních amoniových solí těchto benzopyranů, N-oxidů nebo esterů, který spočívá v tom, že

i) pro přípravu výše uvedených benzopyranů:

i¹) se nechá reagovat 1a,7b-dihydro-2,2-dialkyl-6-(aryl (nebo 2,2-dimethylpropyl)sulfonamido)-2H-oxireno[c][1]benzopyran, kde alkylové skupiny mají 1 až 5 atomů uhlíku (například meziprodukt 2 shora) se solí alkalického kovu karboxamidu, například se sloučeninou obecného vzorce $R_{10}-CO-N-R_9 M^+$, kde R_9 a R_{10} mají stejný význam jako v obecném vzorci I shora a M^+ znamená ion lithia, sodíku nebo draslíku a případně dehydrogenací takto získaného 3,4-dihydrobenzopyranu a získání odpovídajícího benzopyranu, nebo

i²) se acyluje a, v případě potřeby, alkyluje aminoskupina 2,2-dialkyl- nebo trans-2,2-dialkyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-4-amino-6-(aryl- (nebo 2,2-dimethylpropyl)sulfonamido)2H-1-benzopyranu, kde alkylové skupiny mají 1 až 5 atomů uhlíku, například acyluje se meziprodukt 3 shora vhodným acylhalogenidem, například nikotinoylchloridem, nebo

ii) pro přípravu benzopyran-N-oxidů nebo fyziologicky hydrolyzovatelných a fyziologicky přijatelných esterů výše uvedených benzopyranů nebo benzopyran-N-oxidů se esterifikuje benzopyran nebo benzopyran-N-oxid, jak jsou definovány v odstavci 1) výše, mající volnou hydroxyskupinu nebo hydro-

xylovou část, čímž se zavede příslušná esterová skupina, například se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, jak je definována výše, kde R_5 je hydroxyskupina nebo její N-oxid, s příslušným halogenidem kyseliny nebo anhydridem kyseliny, a/nebo se oxiduje benzopyran nebo jeho fyziologicky hydrolyzovatelný a fyziologicky přijatelný ester, jak je definován v odstavci 1) výše, například se oxiduje sloučenina obecného vzorce I, jak je definována výše, nebo její fyziologicky hydrolyzovatelný a fyziologicky přijatelný ester,

a získaný benzopyran, benzopyran-N-oxid nebo jeho fyziologicky hydrolyzovatelný a fyziologicky přijatelný ester se izoluje ve volné formě nebo ve formě soli s kyselinou nebo ve formě kvarterní amoniové soli.

Postup i¹) se může provádět známými metodami, například se reakce provádí při teplotě místnosti až teplotě varu v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla, jako je tetrahydrofuran nebo dimethylsulfoxid. Vhodně se požadovaná sůl s alkalickým kovem, připraví předem in situ, například jak je popsáno v příkladech 1 až 13 dále. Použitím příslušných, například sodných solí, se získají benzopyrany i dihydrobenzopyrany podle vynálezu. Použitím litných solí se získají především nebo výhradně výhodné dihydrobenzopyrany podle vynálezu, jak je popsáno v příkladech 1 až 13 dále.

Postup i²) se také může provádět známými metodami. Reakce se vhodně provádí při teplotách od 0 °C do 100 °C v inertním rozpouštědle nebo ředidle, jako je acetonitril, dichlormethan nebo dimethylformamid, s výhodou v přítomnosti činidla, které váže kyselinu, například trialkylaminu nebo uhličitanu alkalického kovu. Tento postup je popsán v příkladech 14 až 17 dále.

Postup ii) se může provádět běžnými acylačními/N-oxidačními postupy, například pro získání N-oxidů reakcí s pero-

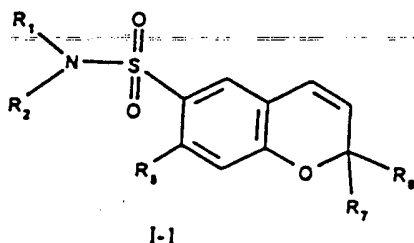
20.11.97

xidem vodíku, m-chlorperbenzoovou kyselinou nebo kyselinou peroctovou.

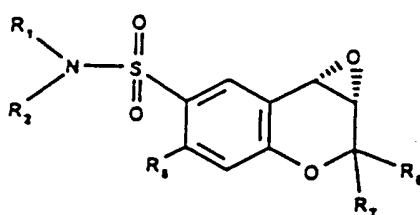
Nejprve vzniklé volné báze lze převést na soli s kyselinami nebo na kvarterní amoniové soli reakcí s kyselinami nebo například s alkylhalogenidy, jako je methylhalogenid, a naopak.

Je třeba si uvědomit, že lze použít varianty nebo alternativy výše popsaných postupů, které jsou známy ze stavu techniky, například pro vzájemnou přeměnu původně získaných sloučenin nebo pro zavedení alternativních karboxamidových skupin v poloze 4. Nestálé skupiny mohou být chráněny, například během acylačních postupů, použitím běžných chránicích skupin, například skupin, chránicích hydroxyskupiny. Dále mohou být v případě potřeby převedeny původně získané benzopyrany na odpovídající jiné benzopyrany dehydratací 3,4-vazby, a to opět známými metodami, jak je například popsáno v příkladu 19. Pracovníkům v oboru jsou zřejmé další možné alternativy.

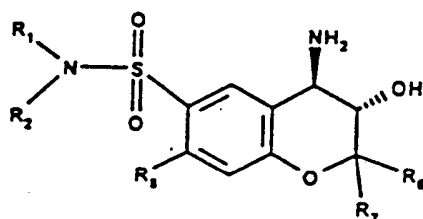
Meziprodukty 1, 2 a 3, ilustrované shora a v doprovodných příkladech jsou nové, například obecného vzorce I-1, I-2 a I-3



20.11.97



I-2



I-3

kde R_1 , R_2 , R_6 , R_7 a R_8 mají význam uvedený ve vzorci I shora. Tyto meziprodukty, zejména specifické meziprodukty 1a až 11, 2a až 2p a 3a až 3g popsané dále a způsoby jejich přípravy rovněž tvoří část vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příprava meziproduktů:

Meziprodukt 1

Sloučeniny meziproduktu 1 (vzorec I-1) se mohou připravit podle následujícího reakčního schématu A, například následovně:

(1a) 1,2,3,4-Tetrahydro-1-[(2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-yl) sulfonyl] chinolin

Roztok n-butyllithia v hexanu (20 ml, 1,6 M, 32 mmol) se přidá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pod atmosférou argonu k míchanému roztoku 6-brom-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu (7,17 g, 30 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (100 ml). Směs se míchá po

20.11.97

dobu 1 hodiny při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom se probublává přes roztok plynný oxid siřičitý po dobu 30 minut a vzniklá směs se nechá ohřát na teplotu $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku a získá se zbytek, který se suspenduje v suchém hexanu (300 ml), ochladí se na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kapkách se přidává roztok sulfurylchloridu (2,53 ml, 4,21 g, 31 mmol) v suchém hexanu (30 ml). Vzniklá směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom 60 minut při teplotě $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a odpaří se do sucha za sníženého tlaku a získá se surový sulfonylchlorid, který se suspenduje v 1,1,1-trichlorethanu (200 ml), zpracuje se triethylaminem (4,00 ml, 2,90 g, 29 mmol) a 1,2,3,4-tetrahydrochinolinem (7,6 ml, 8,03 g, 60 mmol) a míchá se při teplotě $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo a přebytek reakčních složek se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt. Ten se potom čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla 5% acetonu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako žlutý olej, který má následující fyzikální charakteristické veličiny:

$^1\text{H-NMR}$ ($\delta\text{-CDCl}_3$): 1,42 (s, 6H), 1,69 (m, AMX, 2H), 2,49 (m, AMX, 2H), 3,78 (m, AMX, 2H), 5,65 (d, $J = 10,8\text{ Hz}$, 1H), 6,20 (d, $J = 10,8\text{ Hz}$, 1H), 6,71 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 7,01 (dd, $7,5\text{ Hz}$, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 7,18 (ddd, 1H), 7,20 (d, $J = 2,4\text{ Hz}$, 1H), 7,29 (dd, $J = 2,4, 8,4$, 1H) a 7,76 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H).

Následující sloučeniny se připraví analogicky za použití vhodného aminu:

(1b) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-fenyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

(1c) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-(4-methoxyfenyl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

(1d) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-methyl-N-fenyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

(1e) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-(4-methoxyfenyl)-N-methyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

20.11.97

- (1f) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-(3-methoxyfenyl)-N-methyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- (1g) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-(4-fluorfenyl)-N-methyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- (1h) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-[4-(1,1,1-trifluormethyl)-fenyl]-N-methyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- (1i) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-[3-(1,1,1-trifluormethyl)-fenyl]-N-methyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- (1j) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-methyl-N-(4-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- (1k) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-methyl-N-(3-pyridyl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- (1l) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-ethyl-N-fenyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

Sloučeniny meziprojektu 1 se mohou připravit podle následujícího reakčního schématu B, například:

- (1b) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-fenyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

(i) 4-Hydroxy-N-fenylbenzensulfonamid: Thionylchlorid (109 ml, 1,5 M) se přidá po kapkách během 25 minut k míchané směsi 4-hydroxybenzensulfonátu sodného (69,7 g, 300 mmol) a dimethylformamidu (1,5 ml) v 1,2-dichlorethanu (400 ml). Vzniklá směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu 12 hodin, potom se ochladí na teplotu <20 °C, vlije se do ledové vody (1000 ml) a extrahuje se 1,2-dichlorethanem (3 x 100 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4) a filtrují. Vzniklý roztok 4-hydroxybenzensulfonylchloridu se zpracuje anilinem (69 ml, 750 mmol) a potom se míchá při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin. Směs se potom promyje kyselinou chlorovodíkovou (4 x 200 ml, 2M), suší se (Na_2SO_4), filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí rekrystalizací ze směsi ether-cyklohexan a získá se sloučenina uvedená v názvu jako čirá žlutá krystalická pevná látka,

20.11.97

teploty tání 140 až 141 °C.

Ostatní fenolové meziprodukty pro použití v reakčním schématu B se připraví analogicky za použití vhodného aminu, například

4-Hydroxy-N-methyl-N-fenylbenzensulfonamid, teploty tání 151 až 152 °C.

1,2,3,4-Tetrahydro-2-(4-hydroxyfenylsulfonyl)chinolin, teploty tání 119 až 120 °C.

Tyto fenolové meziprodukty se potom O-alkylují a cyklizují, například následovně:

(ii) 3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-N-fenyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid:

Chlorid měďný (0,44 g, 4,4 mmol) se přidá při 0 °C pod atmosférou argonu k míchané suspenzi N-fenyl-4-hydroxybenzen-sulfonamidu (110,5 g, 443 mmol) v suchém acetonitrilu (1660 ml). Směs se míchá 15 minut při 0 °C a potom se přidá po kapkách během 30 minut 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (78,1 ml, 523 mmol). Po dalších 30 minutách se při 0 °C přidá k suspenzi po kapkách 3-chlor-3-methyl-1-butin (50 g, 487 mmol) a míchání pokračuje při 0 °C po dobu 2 hodin a potom při 20 °C po dobu dalších 18 hodin. Vzniklá směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku a zbytek se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou (1000 ml, 1,0 M) a extrahuje se ethylacetátem (3 x 500 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a získá se surový N-fenyl-4-(1,1-dimethyl-2-propinyl)oxybenzensulfonamid. Ten se rozpustí v N,N-diethylanilinu (100 ml) a po kapkách a za míchání se přidá během 60 minut a při teplotě 200 °C k N,N-diethylanilinu (200 ml). Po další 1 hodině zpracování při teplotě 200 °C se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí se ethylacetátem (1000 ml) a promyje se kyselinou chlorovodíkovou (5 x 800 ml). Ethylacetátový roztok se suší (Na_2SO_4), filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého

tlaku a získá se surový produkt. Tento produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití 10% ethylacetátu v hexanu a rekrytalizací ze směsi ether-hexan se získá sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá, krystalická, pevná látka, teploty tání 91 až 93 °C.

Ostatní sloučeniny meziprojektu 1 obecného vzorce I-1 se připraví analogicky z odpovídajících fenylových sloučenin připravených z odpovídajících aminů analogicky podle stupně (1)

Meziprodukt 2

(2a) 1,2,3,4-tetrahydro-1-[(1a,7b-dihydro-2,2-dimethyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-yl)sulfonyl]chinolin

N-Bromsukcinimid (3,65 g, 20,5 mmol) se přidá při teplotě 15 °C k míchanému meziprojektu 1a (6,80 g, 19,1 mmol) v dimethylsulfoxidu (70 ml) a vodě (0,89 g, 0,50 mmol). Směs se míchá 2 hodiny a potom se přidá roztok hydroxidu sodného (4,0 g, 100 mmol) ve směsi dioxan-voda a míchá se při teplotě 20 °C po dobu 30 minut. Směs se koncentruje na 25% objem odpařením za sníženého tlaku, zpracuje se nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (300 ml) a extrahuje se ethylacetátem (2 x 200 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, 10% aceton v hexanu) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako žlutý olej, která má následující fyzikální charakteristické hodnoty:

^1H - NMR (δ - CDCl_3): 1,24 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,68 (m, AMX, 2H), 2,47 (m, AMX, 2H), 3,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,79 (m, AMX, 2H), 3,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (ddd, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 7,43 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), a 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

20.11.97

Následující sloučeniny se připraví analogicky za použití vhodného benzopyran-6-sulfonamidu:

(2b) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-fenyl-2H-oxireno[c][1]-benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1b.

(2c) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-(4-methoxyfenyl)-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1c.

(2d) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-methyl-N-fenyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1d.

(2e) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-(4-methoxyfenyl)-N-methyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1e.

(2f) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-(3-methoxyfenyl)-N-methyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1f.

(2g) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-(4-fluorfenyl)-N-methyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1g.

(2h) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-[4-(1,1,1-trifluormethyl)-fenyl]-N-methyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1h.

(2i) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-[3-(1,1,1-trifluormethyl)-fenyl]-N-methyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1i.

(2j) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-methyl-N-(4-pyridyl)-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1j.

(2k) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-methyl-N-(3-pyridyl)-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1k.

(2l) 1a,7b-Dihydro-2,2-dimethyl-N-ethyl-N-fenyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid z meziproduktu 1l.

(2m) (3S,4S)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-[(1a,7b-dihydro-2,2-dimethyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-yl)sulfonyl]chinolin.

Směs vodného chlornanu sodného (300 ml, 14%) a vodného dvojsytného fosforečnanu sodného (130 ml, 5 M) se přidá po kapkách při teplotě 50 °C během 3 hodin k míchané směsi meziproduktu 1a (30,0 g, 84,4 mmol) a chloridu (S,S)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc.butylsalicyliden)-1,2-cyklohexandiaminomanganitého (4,0 g, 7,3 mmol) v isopropylacetátu (300 ml). Směs se

20.11.97

míchá další 4 hodiny, filtruje se a extrahuje se ethylacetátem (2 x 500 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití eluentu 10 až 50% ethylacetátu v hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako žlutý olej.

Následující sloučeniny se připraví analogicky za použití vhodného meziproduktu:

(2n) (3S,4S)-N-Methyl-N-fenyl-[1a,7b-dihydro-2,2-dimethyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid] z meziproduktu 1d;
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25,4^\circ$ (c = 1,00, DMF).

(2o) (3R,4R)-N-Methyl-N-fenyl-[1a,7b-dihydro-2,2-dimethyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-sulfonamid] z meziproduktu 1d a chloridu (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc.butylsalicyliden)-1,2-cyklohexandiaminomanganitého místo chloridu (S,S)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc.butylsalicyliden)-1,2-cyklohexandiaminomanganitého.

(2p) (3R,4R)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-[(1a,7b-dihydro-2,2-dimethyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-yl)sulfonyl]chinolin, připraven jako pro 2m, za použití meziproduktu 1a a chloridu (R,R)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc.butylsalicyliden)-1,2-cyklohexandiaminomanganitého a získá se sloučenina uvedená v názvu mající optickou rotaci $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24,4^\circ$ (c = 1,00, DMF).

Meziprodukt 3

(3a) trans-1,2,3,4-Tetrahydro-1-[(4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-6-yl)sulfonyl]chinolin

Meziprodukt 2a (3,49 g, 9,4 mmol) se zpracuje nasyceným roztokem amoniaku v ethanolu (60 ml) a zahřívá se na teplotu 90 °C v autoklávu po dobu 15 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí chromatografií na silikagelu, za použití 25% vodného

NH_3 -MeOH-terc.BuOMe (1:5:94) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako pěna s následujícími fyzikálními charakteristickými hodnotami:

$^1\text{H-NMR}$ (δ - CDCl_3): 1,18 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,66 (m, AMX, 2H), 2,42 (m, AMX, 2H), 3,26 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 9,9$ Hz), 3,79 (m, AMX, 2H), 6,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,42 (dd, $J = 2,3, 8,5$ Hz, 1H), 7,44 (m, 1H) a 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

Následující sloučeniny se připraví analogicky za použití vhodného epoxidu:

(3b) *trans*-N-Methyl-N-fenyl-(4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran)-6-sulfonamid z meziprojektu 2d.

(3c) *trans*-N-Ethyl-N-fenyl-(4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran)-6-sulfonamid z meziprojektu 2l.

(3d) (3S,trans)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-[(4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-6-yl)sulfonyl]-chinolin z meziprojektu 2m;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33,2^\circ$ ($c = 1,00$, DMF).

(3e) (3S,trans)-N-Methyl-N-fenyl-(4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran)-6-sulfonamid z meziprojektu 2n;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29,2$ ($c = 1,00$, DMF).

(3f) (3R,trans)-N-Methyl-N-fenyl-(4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran)-6-sulfonamid z meziprojektu 2o.

(3g) (3R,trans)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-[(4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-6-yl)sulfonyl]-

chinolin z meziprojektu 2p;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25,0^\circ$ ($c = 1,00$, DMF).

Příklad 1

Příprava *trans*-1,2,3,4-tetrahydro-1-[[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-yl)sulfonyl]chinolinu

(sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 znamená fenyl a R_2 zna-

mená trimethylenovou skupinu vázanou k R_1 za vzniku 1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yllové části; R_3 znamená skupinu obecného vzorce $-N(R_9)-COR_{10}$ kde R_9 a R_{10} společně znamenají skupinu vzorce $-(CH_2)_n-$, kde n znamená 4; R_4 znamená vodík a R_5 znamená hydroxyskupinu v trans poloze s ohledem k R_3 ; R_6 a R_7 znamenají methylovou skupinu; a R_8 znamená vodík).

Míchaný roztok bezvodého 2-piperidinou (1,00 g, 10 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (50 ml) se zpracje při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu roztokem lithium bis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu (10 ml, 1,0 M, 10 mmol) a míchá se při teplotě 20 °C po dobu 2 hodin. Vzniklá suspenze se zpracuje roztokem 1,2,3,4-tetrahydro-1-[(1a,7b-dihydro-2,2-dimethyl-2H-oxireno[c][1]benzopyran-6-yl)-sulfonyl]chinolinu (meziprodukt 2a; 1,86 g, 5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (20 ml) a zahřívá se na teplotu 80 °C po dobu 17 hodin. Směs se ochladí na teplotu 15 °C a zpracuje se vodným roztokem chloridu amonného (100 ml). Vysrážený produkt se filtruje, promyje se vodou, suší se a rekrystaluje ze z ethanolu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, teploty tání 290 až 292 °C.

Následující sloučeniny které mají různé skupiny R_1 a R_2 a stejné skupiny R_3 až R_{10} jako v příkladu 1 se připraví analogicky za použití příslušných epoxidových meziproduktů:

Příklad	R ₁	R ₂	Epoxidový meziprodukt	t.t. (°C)
2	fenyl	H	2b	238-24
3	4-methoxyfenyl	H	2c	237-239
4	fenyl	methyl	2d	262-264
5	4-methoxyfenyl	methyl	2e	244-246
6	3-methoxyfenyl	methyl	2f	218-220
7	4-fluorfenyl	methyl	2g	245-245
8	4-trifluoromethylfenyl	methyl	2h	230-232
9	3-trifluoromethylfenyl	methyl	2i	219-221
10	4-pyridyl	methyl	2j	213-214
11	3-pyridyl	methyl	2k	260-261
12	fenyl	ethyl	2l	180-190

Příklad 13

Příprava trans-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-
[(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl)sulfonyl]-2H-1-benzopyran-
4-yl]-3-pyridinkarboxamidu

(sloučenina obecného vzorce I, kde R₁ znamená fenyl a R₂ zna-
mená trimethylenovou skupinu vázanou k R₁ za vzniku
1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-ylové části; R₃ znamená skupinu
obecného vzorce -N(R₉)-COR₁₀ kde R₉ znamená vodík a R₁₀ zna-

20.11.97

mená pyridyl; R_4 znamená vodík a R_5 znamená hydroxyskupinu v trans poloze s ohledem k R_3 ; R_6 a R_7 znamenají methylovou skupinu; a R_8 znamená vodík).

Míchaný roztok *trans*-1,2,3,4-tetrahydro-1-[(4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-2H-benzopyran-6-yl)sulfonyl]chinolinu (meziprodukt 3a, 1,00 g, 2,6 mmol), triethylaminu (0,80 ml, 0,58 g, 5,7 mmol) a 4-dimethylaminopyridinu (0,081 g, 0,67 mmol) v suchém dimethylformamidu (50 ml) pod atmosférou argonu se zpracuje hydrochloridem nikotinoylchloridu (0,51 g, 2,8 mmol) a míchá se při teplotě 18 °C po dobu 20 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí chromatografií na silikage-lu, za použití elučního činidla 25% vodného NH_3 -MeOH-terc.BuOMe (1:2:97) a rekrystaluje se ze směsi tetrahydrofuranu a hexanu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, teploty tání 217 až 219 °C.

Následující příklady 14 až 16, které mají různé substituenty R_1 a R_2 a stejné skupiny R_3 až R_{10} se připraví analogicky za použití příslušného aminoalkoholu.

Příklad 14

trans-[3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-[(N-methyl-N-fenylamino)-sulfonyl]-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid, teploty tání 238 až 240 °C z meziproduktu 3b.

Příklad 15

trans-[3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-[(N-ethyl-N-fenylamino)-sulfonyl]-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid, teploty tání 232 až 233 °C z meziproduktu 3c.

Příklad 16

Příprava *trans*-N-methyl-N-fenyl-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-6-sulfonamidu

(sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 znamená fenyl, R_2 znamená methylovou skupinu, R_3 znamená skupinu obecného vzorce $-N(R_9)-COR_{10}$, kde R_9 a R_{10} společně znamenají 1,3-butadienylen, R_4 znamená vodík, R_5 znamená hydroxyskupinu v *trans* poloze s ohledem k R_3 , R_6 a R_7 znamenají methylovou skupinu a R_8 znamená vodík).

Míchaný roztok obsahující meziproduct 2d (2,48 g, 7,2 mmol) v suchém isopropanolu (50 ml), obsahující pyridin (3 ml) se zpracuje 2-hydroxypyridinem (1,64 g, 13,2 mmol) a zahřívá se na teplotu 110 °C po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí chromatografií na silikagelu, za použití elučního činidla 10% ethanolu v toluenu a rekrystalizací ze směsi isopropanol-cyklohexan se získá sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka teploty tání 251 až 254 °C a která má následující fyzikální charakteristické hodnoty:

1H -NMR (δ - d^6 DMSO), 120 °C: 1,26 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,18 (š.s, 1H), 5,48 (š, d, 1H), 5,70 (š.s, 1H), 6,1 (dd, 1H), 6,19 (ddd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,18-7,43 (m, 5H).

Příklad 17

Příprava N-methyl-N-fenyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamidu

(sloučenina obecného vzorce I jako pro příklad 16 s tím, že R_4 a R_5 společně tvoří dvojnou vazbu).

Míchaná směs sloučeniny z příkladu 16 (1,17 g, 2,65

mmol) a hydroxidu sodného na nosiči (0,8 - 1,6 mm, 14 - 25 mesh ASTM; Kat. č. 1567, E. Merck; 1,17 g) v suchém dioxanu (50 ml) se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 30 minut pod atmosférou argonu. Roztok se filtruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí chromatografií na silikagelu, za použití 5% ethanolu v toluenu a rekrystaluje se ze směsi dichlormethan-pentan a získá se sloučenina uvedená v názvu jako krémová krystalická pevná látka, teploty tání 179 až 181 °C.

Je-li to žádoucí, sloučeniny podle vynálezu se mohou převést na opticky aktivní formu, jak je uvedeno v příkladech 18 až 22:

Příklad 18

Příprava (3*S*, *trans*)-*N*-methyl-*N*-fenyl-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-4-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-2*H*-1-benzopyran-6-sulfonamidu

Míchaný roztok (3*S*,4*S*)-*N*-methyl-*N*-fenyl-[1*a*,7*b*-dihydro-2,2-dimethyl-2*H*-oxireno[*c*][1]benzopyran-6-sulfonamidu] (meziprodukt 2*n*; 2,80 g, 8,1 mmol) v suchém isopropanolu (28 ml) obsahující pyridin (1,5 ml) se zpracuje 2-hydroxypyridinem (1,54 g, 16,2 mmol) a zahřívá se na teplotu 90 °C po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí chromatografií na silikagelu, za použití elučního činidla 25% ethylacetátu v cyklohexanu a rekrystaluje se z terc.butylmethyletherethylacetátu a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá krystalická pevná látka, teploty tání 262 až 265 °C. $[\alpha]_D^{20} = -130,2^\circ$ (*c* = 1,00, DMF).

Příklad 19

Příprava (3*S*, *trans*)-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-[(*N*-methyl-

N-fenylamino) sulfonyl]-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamidu

Míchaný roztok (3S,trans)-N-methyl-N-fenyl-(4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran)-6-sulfonamidu (meziprodukt 3e, 3,12 g, 8,61 mmol), triethylaminu (4,0 ml, 2,90 g, 28,6 mmol) a 4-dimethylaminopyridinu (0,312 g, 2,55 mmol) v suchém dichlormethanu (86 ml) pod atmosférou argonu se zpracuje hydrochloridem nikotinoylchloridu (1,61 g, 9,04 mmol) a míchá se při teplotě 18 °C po dobu 20 hodin. Rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku a získá se směs, která se zpracuje vodným amoniakem (100 ml, 0,05 M) a extrahuje se 10% ethanolem v ethylacetátu (3 x 100 ml). Spojené extrakty se suší (Na₂SO₄), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí rekrytalizací ze směsi ethylacetát-diethylether a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá, krystalická, pevná látka, teploty tání 210 až 212 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -41,7^\circ$ (c = 1,00, DMF).

Následující sloučeniny se připraví analogicky za použití vhodného aminového meziproduktu:

Příklad 20

(3R,trans)-[3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-6-[(N-methyl-N-fenyl-amino) sulfonyl]-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridin-karboxamid z meziproduktu 3f, teploty tání 177 až 180 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +43,4^\circ$ (c = 1,00, DMF).

Příklad 21

(3S,trans)-[3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-[(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl) sulfonyl]-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid z meziproduktu 3d, teploty tání 199 až 205 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$ ($c = 1,00$, DMF).

Příklad 22

(3*R*, *trans*)-[3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-[(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl)sulfonyl]-2*H*-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid z meziproduktu 3g, teploty tání 199 až 202 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +58,1^\circ$ ($c = 1,00$, DMF).

Příklad 23

Příprava (3*S*, *trans*)-*N*-fenyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-piperdiny)-2*H*-1-benzopyran-6-sulfonamidu

(23a) 1,1-Dimethylethylester [3,4-dihydro-2,2-dimethyl-*N*-fenyl-2*H*-1-benzopyran-6-sulfonyl]karbaminové kyseliny

Míchaný roztok 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-*N*-fenyl-2*H*-1-benzopyran-6-sulfonamidu (meziprodukt 1b, 6,30 g, 20 mmol) a 4-dimethylaminopyridinu (200 mg, 1,6 mmol) v acetonitrilu (60 ml) se zpracuje di-*terc*.butyldikarbonátem (4,81 g, 22 mmol) a míchá se při teplotě 18 °C po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se zbytek, který se zpracuje vodným hydrogenuhlíčitanem sodným (200 ml, 2 M) a extrahuje se ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se produkt, který se rekrystaluje ze směsi *ter*.butylmethylether-hexan a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá, krystalická, pevná látka, teploty tání 117 až 120 °C.

(23b) 1,1-Dimethylethylester (3*S*, 4*S*)-[1*a*, 7*b*-dihydro-2,2-dimethyl-*N*-fenyl-2*H*-oxireno[*c*][1]benzopyran-6-sulfonyl]-karbaminové kyseliny

Směs vodného chlornanu sodného (26 ml, 14%) a vodného dvojsytného fosforečnanu sodného (40 ml, 0,05 M) se přidá při teplotě 17 °C k míchané směsi 1,1-dimethylethylesteru [3,4-dihydro-2,2-dimethyl-N-fenyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonyl]-karbaminové kyseliny (5,46 g, 13,1 mmol) a chloridu (S,S)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc.butylsalicyliden)-1,2-cyklohexandiaminomanganitému (0,54 g, 1,0 mmol) v isopropylacetátu (40 ml). Směs se míchá 30 minut, zředí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (200 ml), filtruje se a extrahuje se ethylacetátem (3 x 300 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí chromatografií na silikage-lu za použití elučního činidla 10% ethylacetátu v cyklohexanu a rekrystaluje se ze směsi ethylacetát-hexan a získá se sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá, krystalická pevná látka, teploty tání 148 až 150 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -35,0^\circ$ ($c = 1,00$, DMF).

(23c) (3*S*, *trans*)-N-fenyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-piperidiny)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

Míchaný roztok bezvodého 2-piperidinonu (9,92 g, 100 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (100 ml) se při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu zpracuje roztokem lithium bis(trimethylsilyl)amidu v tetrahydrofuranu (100 ml, 1,0 M, 100 mmol) a míchá se při teplotě 20 °C po dobu 2 hodin. Vzniklá směs se zpracuje roztokem 1,1-dimethylethylesteru (3*S*, 4*S*)-[1a,7b-dihydro-2,2-dimethyl-N-fenyl-2H-oxireno[*c*][1]-benzopyran-6-sulfonyl]karbaminové kyseliny (7,20 g, 16,7 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (35 ml) a zahřívá se na teplotu 50 °C po dobu 17 hodin. Směs se ochladí na teplotu 15 °C, zpracuje se vodným roztokem chloridu amonného (400 ml) a extrahuje se ethylacetátem (2 x 200 ml). Spojené extrakty se suší (Na_2SO_4), filtrují a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se surový produkt, který se čistí rekrystalizací ze směsi ethanol-ethylacetát a získá se sloučenina

uvedená v názvu jako bezbarvá, krystalická, pevná látka, teploty tání 272 až 276 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -92,0^\circ$ ($c = 1,00$, DMF).

Příklad 24

Příprava (3*R*,*trans*)-*N*-fenyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-piperidinyl)-2*H*-1-benzopyran-6-sulfonamidu

(24a) 1,1-Dimethylethylester (3*R*,4*R*)-[1*a*,7*b*-dihydro-2,2-dimethyl-*N*-fenyl-2*H*-2*H*-oxireno[*c*] [1]benzopyran-6-sulfonyl]-karbaminonové kyseliny

Za využití postupu popsaném v příkladu 23*b*, ale použitím chloridu (*R,R*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-terc.butylsalicyliden)-1,2-cyklohexandiaminomanganitého místo chloridu (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-terc.butylsalicyliden)-1,2-cyklohexandiaminomanganitého se získá sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá, krystalická, pevná látka, teploty tání 146 až 148 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +34,9^\circ$ ($c = 1,00$, DMF).

(24*b*) 1,1-Dimethylethylester (3*R*,*trans*)-*N*-fenyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-piperidinyl)-2*H*-1-benzopyran-6-sulfonamidu

Za využití postupu popsaném v příkladu 23*c*, ale použitím 1,1-dimethylethylesteru (3*R*,4*R*)-[1*a*,7*b*-dihydro-2,2-dihydro-2,2-dimethyl-*N*-fenyl-2*H*-oxireno[*c*] [1]benzopyran-6-sulfonyl]karbaminové kyseliny místo 1,1-dimethylethylesteru (3*S*,4*S*)-[1*a*,7*b*-dimethyl-*N*-fenyl-2*H*-oxireno[*c*] [1]benzopyran-6-sulfonyl]karbaminové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu jako bezbarvá, krystalická, pevná látka, teploty tání 272 až 276 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +90,6^\circ$ ($c = 1,00$, DMF).

Benzopyrany a dihydrobenzopyrany, jak jsou definovány

v odstavci 1 výše, například sloučeniny obecného vzorce I, jak jsou zde definovány, a jejich N-oxidy, a fyziologicky hydrolyzovatelné a fyziologicky přijatelné estery těchto sloučenin, jakož i farmaceuticky přijatelné soli s kyselinami nebo kvarterní amoniové soli těchto benzopyranů/dihydrobenzopyranů/ N-oxidů/esterů (zde budou dále označovány jako sloučeniny podle vynálezu), jsou použitelné jako léčiva.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují účinek relaxantu hladkého svalstva a účinek otevírání draslíkových kanálků u plazmatických membrán, jak bylo prokázáno jejich vlivem při koncentracích 1 až 500 nM na různé preparáty hladkého svalstva, a to metodou nebo analogicky podle metod, popsanych v Quast, Brit. J. Pharmac., 91, 569 až 578 (1987). Sloučeniny podle vynálezu je proto možno charakterizovat jako činidla, otevírající K^+ kanálky.

Sloučeniny podle vynálezu jsou proto použitelné pro léčení stavů nebo poruch, pro jejichž léčení jsou indikována činidla, otevírající K^+ kanálky. Terapeutická použitelnost jako činidel otevírajících K^+ kanálky může být dále prokázána při standardních farmakologických testech, například kardiovaskulárním účinkem, in vitro nebo in vivo. Tak vliv na krevní tlak může být demonstrován u anestetizovaných normotenzních krys s drenáží a následnou intraduodenální aplikací 1 hodinu po zavedení drenáže. Anti-ischemický účinek se může prokázat postupem podle metod, popsanych v práci Hof a j., Circ. Res., 62, 679 (1988).

Sloučeniny podle vynálezu jsou proto použitelné například jako relaxanty hladkého svalstva, zejména jsou použitelné jako vasodilatační činidla, například pro léčení hypertenze nebo chronických srdečních nedostatečností. Jsou dále použitelné jako anti-ischemická a anti-vasospastická činidla, například pro léčení poruch zásobování krví, například do

srdce, svalstva nebo mozku. Jsou také použitelné například pro léčení anginy pectoris, ischemie myokardu nebo infarktu myokardu, jako činidla proti fibrilaci, pro léčení poruch periferní cirkulace, například přerušovaného kulhání, Raynaudovy nemoci nebo cévních vředů, jakož i pro léčení, včetně profylaxe, mozkové ischemie, stařecké demence, mrtvice, subarachnoidálního krvácení a jiných příbuzných nebo následných onemocnění nebo poruch.

Sloučeniny podle vynálezu se dále indikují pro použití jako antispastická činidla gastrointestinálního traktu, dělohy nebo močového traktu, například pro léčení průjmu, podráždění tlustého střeva, zánětu divertikulu, nebezpečí spontánního potratu a neschopnosti udržet moč.

Sloučeniny podle vynálezu se dále indikují pro použití jako činidla, podporující růst vlasů, například pro léčení ztráty vlasů při stárnutí, například plešatosti mužů nebo holohlavosti, nebo onemocnění, spojených se ztrátou vlasů, například po infekci nebo poruše imunitního systému, například po chemoterapii rakoviny nebo radiační terapii, například po chemoterapii nebo radiační terapii

Vhodné dávky pro takovéto použití jsou samozřejmě různé, například závisí na příslušných stavech, které mají být léčeny, na typu sloučeniny podle vynálezu, způsobu podání a na požadovaném účinku. Obecně však vhodnou denní dávkou pro orální podávání například pro antihypertenzní použití je množství od asi 0,03 do asi 2,0 mg/kg a pro antiischemické použití od asi 0,015 do asi 0,3 mg/kg. Pro větší savce, například lidi, se podává orální denní dávka od asi 2 do asi 150 mg pro antihypertenzní použití, nebo od asi 1 do asi 20 mg pro antiischemické použití, přičemž se tato dávka podává najednou nebo v rozdělených dávkách dvakrát denně. Orální dávkové formy pro výše uvedené indikace tak s výhodou obsahují od asi 0,5 nebo 1,0 do asi 20 nebo 150 mg sloučeniny podle

vynálezu spolu s vhodným farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Pro použití jako činidla, stimulujícího růst vlasů, se sloučeniny podle vynálezu aplikují topicky, například na bázi vhodného krému, gelu nebo emulze, nebo podobným způsobem, známým v daném oboru.

V souvislosti s předloženým vynálezem bylo nyní nalezeno, že sloučeniny podle vynálezu vykazují anti-bronchospastickou účinnost a snižují nebo ruší hyperaktivitu dýchacích cest. Na rozdíl od aktivátorů draslíkových kanálků, sloučeniny podle vynálezu nevykazují kardiovaskulární postranní účinky následující inhalaci při dávkách dostatečných ke snížení nebo rušení hyperaktivity a zmírňují nebo zabraňují bronchokonstrikci. Tyto aktivity je možno demonstrovat ve farmaceutických modelech například následovně:

Test 1. Snížení reaktivity dýchacích cest

a. Test na morčatech

Akutní injekce předem připraveného imunního komplexu způsobí hyperaktivitu morčat k histaminu. Dávky histaminu, které způsobí pouze malý stupeň bronchokonstrikce před podáním imunního komplexu způsobí mnohem silnější následný účinek. Antihyperaktivní a kardiovaskulární účinky se měří současně stanovením terapeutického účinku při použití testovaných sloučenin při rušení hyperaktivity dýchacích cest.

Morčata (Dunkin-Hartley, samci, 400 až 600 g) se anestetizují fenobarbitalem (100 mg/kg intraperitoneálně) a pentobarbitalem (30 mg/kg intraperitoneálně) a paralyzují se gallaminem (8 mg/kg intramuskulárně) a nechají se dýchat směs vzduchu a kyslíku (45 : 55, obj./obj.). Zvířata dýchají pomocí tracheální trubice (8 ml/kg, 1 Hz). Krevní tlak a srdeční

tep se snímají z krční tepny. Dýchání se monitoruje průtokovým převodníkem. Při měření průtoku se současné změny tlaku v thoraxu monitorují přímo přes intrathorakální trokar, umožňující ukázat difference tlaku vzhledem k průdušnici. Z této informace se vypočítává rezistence a compliance každého vdechu.

Alergická reakce se iniciuje intravenózní injekcí předem připraveného imunního komplexu (připraví se přidáním 30 mg hovězího gama-globulinu v 0,05 ml solného roztoku k 0,05 ml morčecího anti-hovězího gama globulinového anti-séra) v pravidelných (10 minutových) intervalech po dobu 30 minut. Intravenózní injekce histaminu (1,0 až 3,2 $\mu\text{g/kg}$ v 10 minutových intervalech) se použijí pro definování citlivosti dýchacích cest před a po poslední expozici imunního komplexu. Hyperaktivita dýchacích cest se vyjádří jako párová difference pro maximální hodnotu rezistence plic v odpovědi na histamin před a po opakované injekci imunního komplexu. Testované sloučeniny se aplikují intratracheálně buď jako roztoky nebo suspenze v tragakantu. Hodnoty ED_{50} ED_{20} k rušení hyperaktivity dýchacích cest a snížení arteriálního tlaku krve jsou stanoveny graficky z křivky dávkové odezvy a reprezentují takové dávky, které způsobí 50% snížení hyperaktivity dýchacích cest a 20% snížení krevního tlaku.

Sloučeniny podle vynálezu, zejména z příkladů 17, 19, 21 nebo 23 jsou silnými inhibitory hyperaktivity dýchacích cest, jejichž ED_{50} v tomto modelu je od 0,005 až 1 $\mu\text{g/kg}$, začátek působení je okolo 2,5 minut a doba působení je větší než 30 minut po intratracheálním podání. Sloučeniny podle vynálezu jsou navíc bez vedlejších signifikantních kardiovaskulárních účinků při účinných dávkách, mající ED_{20} pro snížení krevního tlaku od 10 do 100 $\mu\text{g/kg}$ a mají proto široké terapeutické použití při rušení hyperaktivity dýchacích cest.

b. Test u opic Rhesus

Podobná selektivita působení je i u opic Rhesus. Opice Rhesus (samci a samice, tělesné hmotnosti 6 až 15 kg), které jsou známé normální reakcí na methacholin (MeCH), se anestetizují (nejprve ketaminem 10 mg/kg intramuskulárně, potom pro udržení thiopentalem 8 mg/kg/h intravenózně). Do trachey se jim potom zavede pediatrická endotracheální trubice (5,0 cm), opatřená manžetou (xylokain, topická aplikace u epiglotu) a měří se základní plicní rezistence. Účinky léčiva na kardiiovaskulární parametry (tepová frekvence, systolický a diastolický krevní tlak) a frekvence dýchání se měří současně.

Sloučeniny jsou podávány inhalací nebo jako roztok nebo suspenze ve vhodném vehikulu (například 30% polyethylenglykol ve vodě nebo 5% ethanol ve vodě) během vdechu jako rosol generovaný rozprašovačem. 15 minut po podání se aplikuje jedna dávka MeCH (0,6 až 2,5 mg/ml roztoku, která je vypočtená pro přibližně 50 až 100% změnu od základu) a z reakce po aplikaci metacholinu se vypočte procento inhibice.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují silnou, na dávce závislou bronchokonstrikci ve shora uvedené zkušební metodě při koncentracích od 0,025 mg/ml až 50 mg/ml. Sloučenina příkladu 21 například inhibuje metacholinem vyvolanou bronchokonstrikci na 77 % při dávce 1 mg/ml bez jakékoliv měřitelného účinku na kardiiovaskulární parametry nebo dýchací frekvenci.

Test 2: Bronchorelaxace

Sloučeniny podle vynálezu jsou zkoušeny na lidských průduškách konzervovaných hlubokým chlazením. Malé množství průdušek se vpraví do ústrojné lázně (s isometrickým záznamem pod klidovým zatížením 1 g). Průdušky generují samovolný tónus. Křivky závislosti na koncentraci jsou stanoveny kumula-

tivním přidáváním testované sloučeniny, přičemž každá sloučenina se přidá když byl dosažen maximální účinek při předchozí koncentraci. Zkouška se zakončí přidáním papaverinu (300 μ M) k dosažení úplné relaxace preparátu a tento účinek je považován za 100% relaxaci.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují silný bronchorelační účinek v těchto lidských tkáňových preparátech, kde dosahují účinnosti od 83 do 98 % při koncentracích pod 1 μ M.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné zejména jako bronchodilatační činidla a jako činidla pro léčení hyperaktivity dýchacích cest, například jako činidla pro symptomatické, jakož i profylaktické ošetření obstruktivních nebo zánětlivých onemocnění dýchacích cest, zejména astmatu. Jako bronchodilatační činidla se sloučeniny podle vynálezu mohou použít zejména při záchranné terapii, pro léčení plicní konstrikce, například u astmatu. Navíc se může kontinuální aplikace sloučenin podle vynálezu použít pro kontrolu, omezení nebo obrat hyperaktivity dýchacích cest nebo pro včasnou ochranu proti recidivě bronchokonstrikčního ataku následkem obstruktivních nebo zánětlivých onemocnění dýchacích cest, zejména astmatu. Výrazy "léčení", jak jsou použity v popisu a v patentových nárocích ve vztahu k použití sloučenin podle vynálezu pro léčení obstruktivních nebo zánětlivých dýchacích onemocnění, zejména astmatu, je třeba chápat tak, že zahrnují jak profylaktickou tak symptomatickou (t. j. bronchodilatační) terapii, pokud ovšem není uvedeno jinak.

Podle toho, co bylo výše uvedeno, se předložený vynález také týká:

4. Způsobu léčení jakékoliv nemoci nebo stavu zde specifikovaného, zejména

4.a Způsobu léčení obstruktivních nebo zánětlivých onemocnění

dýchacích cest, včetně

4.a.1 Způsobu symptomatického léčení zánětlivých nebo obstruktivních onemocnění dýchacích cest, například ovlivňování bronchodilatace, nebo

4.a.2 Způsobu profylaktického ošetření zánětlivých nebo obstruktivních onemocnění dýchacích cest, například pro léčení hyperaktivity dýchacích cest u subjektů, které toto ošetření potřebují, přičemž tento způsob spočívá v podávání účinného množství sloučeniny podle vynálezu těmto subjektům, nebo alternativně:

5. Sloučeniny podle vynálezu pro použití jako léčiva, například pro použití k ošetření jakékoliv nemoci nebo stavu, jak byly výše specifikovány, zejména pro použití k léčení obstruktivních nebo zánětlivých onemocnění dýchacích cest, například jak bylo výše uvedeno v odstavcích 4.a.1, 4.a.2, nebo

6. Farmaceutického prostředku, obsahujícího sloučeninu podle vynálezu nebo použití sloučeniny podle vynálezu pro přípravu farmaceutického prostředku, použitelného pro ošetřování onemocnění nebo stavů, jak zde byly specifikovány, zejména pro použití podle odstavce 5 výše.

Zánětlivá nebo obstruktivní onemocnění, na která lze aplikovat předložený vynález, zahrnují astma jakéhokoliv typu nebo původu, včetně jak astmatu vnitřního, tak zejména astmatu vyvolaného z vnějšku. Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné pro léčení alergického astmatu buď atopického (t. j. způsobeného IgE) nebo netopického, jakož i například průduškového astmatu, astmatu vyvolaného tělesnou námahou, astmatu vyvolaného povoláním, astmatu následujícího po bakteriální infekci a ostatních druhů nealergického astmatu. Léčení astmatu může také zahrnovat léčení subjektů, například méně než 4 nebo 5 let věku, vykazujícího sípavé symptomy, zejména

v noci, a diagnostovaných nebo diagnostovatelných jako "sípavý kojeneček", což je typická kategorie pacientů většiny lékařských zařízení, a která je nyní správněji nazývána jako počáteční nebo ranná fáze astmatu. (Pro zjednodušení je tento stav nazýván jako "syndrom sípavého kojence").

Profylaktická účinnost v léčení astmatu je doložena sníženou četností nebo vážností symptomatického záchvatu, například akutního nebo bronchokonstrikčního záchvatu. Může být dále doložena snížením požadavků na další symptomatickou terapii, t. j. na terapii, která je používána nebo zamýšlena používat pro omezení nebo přerušování symptomatického záchvatu, který již nastal, například protizánětlivá (například kortikosteroidy) nebo bronchodilatační (například β_2 -adrenergní) terapie.

Profylaktický užitek u astmatu může být zejména zřejmý u osob se sklonem k "ranním záchvatům". "Ranní záchvaty" se rozpoznávají jako astmatické syndromy, běžné pro podstatné procento astmatiků, které jsou charakteristické astmatickým záchvatem, například mezi 4. a 6. hodinou ranní, to je v době, která je v podstatě vzdálena od jakékoliv předcházející terapie symptomatického astmatu.

Zánětlivá nebo obstrukční onemocnění dýchacích cest, na která je předložený vynález aplikovatelný, také zahrnují pneumoconiosis (zánětlivé onemocnění plic, obvykle z povolání, často provázené obstrukcí dýchacích cest, buď chronické nebo akutní a vyvolané opakovanou inhalací prachů) jakéhokoliv typu nebo původu, včetně například onemocnění, jako jsou aluminóza, anthrakóza, azbestóza, chalikóza, ptilóza, sideróza, silikóza, tabakóza a zejména byssinóza.

Další zánětlivá nebo obstrukční onemocnění dýchacích cest a stavů, na které je předložený vynález aplikovatelný, zahrnují respirační tísnový syndrom u dospělých (ARDS), chro-

nické obstrukční plicní nebo dýchací onemocnění (COPD nebo COAD) a bronchitidu, jakož i exacerbaci hyperaktivity dýchacích cest, následující po jiné léčebné terapii, zejména jiné inhalační terapii, například terapii beta-agonistovým bronchodilátorem, včetně použití sloučenin podle vynálezu jakožto bronchodilátoru pro léčení chronických nebo akutních obstrukcí dýchacích cest, jakož i dušnosti, spojené s kteroukoliv touto nemocí nebo stavem.

Pro použití při léčení zánětlivých nebo obstrukčních onemocnění dýchacích cest se sloučeniny podle vynálezu mohou aplikovat běžným způsobem, zejména enterálně, například orálně, například ve formě tablet nebo kapslí, nebo parenterálně, například ve formě injikovatelných roztoků nebo suspenzí. S výhodou se však aplikují pulmonálně, například inhalací příslušnými rozprašovači, inhalátory nebo podobnými zařízeními, známými ze stavu techniky.

Dávky použité pro léčení zánětlivých a obstrukčních onemocnění dýchacích cest se samozřejmě mohou měnit v závislosti například na příslušném stavu, který má být léčen, na konkrétní použité sloučenině podle vynálezu, na způsobu aplikace a na požadovaném efektu. Zavedená ID₅₀ ve zkušební metodě Ia popsané shora pro známý bronchodilatátor salbutamol [albuterol; α' -[[[(1,1-dimethylethyl)amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzenmethanol] je cca 0,008 $\mu\text{g/kg}$ intravenózně. Vhodné dávky sloučenin podle vynálezu (například v příkladech 17, 19, 21 nebo 23) při inhalačním podání, například pro potlačení hyperaktivity dýchacích cest v průběhu léčení astmatu u lidí budou stejné nebo o něco vyšší než u konvenčně používaného salbutamolu.

Obvykle se však pro pulmonální aplikaci u větších savců, například lidí, vhodná denní dávka, aplikovaná do plic, pohybuje řádově od asi 1 μg do asi 1000 μg , zejména od asi 10 μg do asi 500 μg , přičemž tato dávka se vhodně aplikuje

z inhalačního zařízení jednou nebo dvakrát až čtyřikrát denně v sérii 1 až 4 nádechů při každé aplikaci.

Při orální aplikaci je vhodná denní dávka obecně řádově od asi 0,1 do asi 30 $\mu\text{g/kg}$. Vhodná orální denní dávka pro větší savce, například lidi, se tak pohybuje řádově od asi 7 μg do asi 2,1 mg, podaná v jedné dávce, v rozdělených dávkách dvakrát až čtyřikrát denně nebo ve formě postupně uvolňovaného léku. Orální jednotkové dávkové formy pro takovéto použití tak obsahují vhodně od asi 1,75 μg do asi 2,1 mg sloučeniny podle vynálezu spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

V této souvislosti je zejména nutno poznamenat, že sloučeniny podle vynálezu jsou obecně účinné jako bronchodilátory nebo jako činidla pro léčení hyperaktivity dýchacích cest, a to v dávkách, zejména v dávkách pro inhalaci, při kterých kardiovaskulární účinky, které by byly nežádoucí ve vztahu k této terapii, například hypotenzivní efekt nebo tachykardie, nejsou signifikantní nebo jsou v přijatelných mezích ve vztahu k praktikované terapii.

Podle toho, co bylo výše uvedeno, se předložený vynález také týká:

7. Farmaceutického prostředku, který se vyznačuje tím, že obsahuje sloučeninu podle vynálezu spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem například v inhalovatelné formě.

Tyto prostředky se mohou připravovat běžným způsobem, například pro pulmonální aplikaci smísením sloučeniny podle vynálezu v jemně dispergované formě například s jemně práškovanou laktózou jako nosičem nebo ředidlem, přičemž se získá prášek vhodný pro inhalaci. Prostředky podle vynálezu ve formě vhodné pro pulmonární podání se mohou podávat za použití vhodného inhalačního zařízení, například odměřovacího dávko-

20.11.97

vého inhalátoru, takže vynález dále zahrnuje

8. Inhalační zařízení, například odměřovací dávkový inhalátor, obsahující prostředek podle vynálezu v inhalovatelné formě.

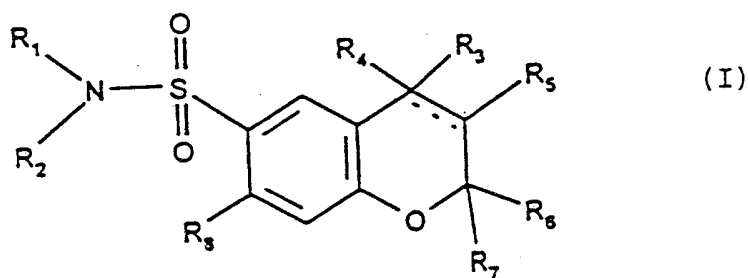

ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce

20.11.97

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2,2-dialkyl- nebo trans-2,2-dialkyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-4-karboxamido-6-(N-arylsulfon^{4/}amido)-2H-1-benzopyrany, kde všechny alkylové skupiny obsahují 1 až 5 atomů uhlíku, nebo jejich N-oxidy nebo fyziologicky hydrolyzovatelné a fyziologicky přijatelné estery těchto benzopyranů nebo N-oxidů, nebo kvartérní amoniové soli těchto benzopyranů, N-oxidů nebo esterů.

2. Derivát benzopyranu obecného vzorce I



kde

R_1 znamená aryl,

R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku vázanou k R_1 ,

R_3 znamená skupinu obecného vzorce $-N(R_9)-COR_{10}$, kde R_9 je atom vodíku a R_{10} je fenyl nebo pyridyl, nebo R_9 a R_{10} spolu dohromady tvoří 1,3-butadienylenovou skupinu, nebo znamenají skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_n-$ nebo

20.11.97



kde n je celé číslo 3 až 5 a m je 1 nebo 2,

R_4 znamená atom vodíku a R_5 je hydroxyskupina v trans poloze vzhledem k R_3 , nebo

R_4 a R_5 spolu dohromady znamenají další vazbu, jak je naznačeno tečkovanou čarou,

R_6 a R_7 jsou nezávisle na sobě alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, a

R_8 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku,

nebo jejich N-oxidy,

nebo fyziologicky hydrolyzovatelné a fyziologicky přijatelné estery těchto sloučenin nebo N-oxidů, nebo soli s kyselinami nebo kvarterní amoniové soli těchto sloučenin, N-oxidů nebo esterů.

3. Derivát benzopyranu obecného vzorce I podle nároku 2, vybraný ze souboru, který zahrnuje:

- a. *trans*-1,2,3,4-tetrahydro-1-[[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-yl]sulfonyl]chinolin
- b. *trans*-N-fenyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- c. *trans*-N-(4-methoxyfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- d. *trans*-N-methyl-N-fenyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- e. *trans*-N-methyl-N-(4-methoxyfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

20.11.97

- f. *trans*-N-methyl-N-(3-methoxyfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- g. *trans*-N-methyl-N-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- h. *trans*-N-methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- i. *trans*-N-methyl-N-(3-trifluormethylfenyl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- j. *trans*-N-methyl-N-(pyridin-4-yl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- k. *trans*-N-methyl-N-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- l. *trans*-N-ethyl-N-fenyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- m. *trans*-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-[(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl)sulfonyl]-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid
- n. *trans*-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6-[(N-methyl-N-fenylamino)sulfonyl]-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid
- o. *trans*-[3,4-dihydro-2,2-dimethyl-6-[(N-ethyl-N-fenylamino)sulfonyl]-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-4-yl]-3-pyridinkarboxamid
- p. *trans*-N-methyl-N-fenyl-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- q. N-methyl-N-fenyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid
- r. (3*S*, *trans*)-N-methyl-N-fenyl-3,4-dihydro-4-(1,2-dihydro-

20.11.97

2-oxo-1-pyridyl)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

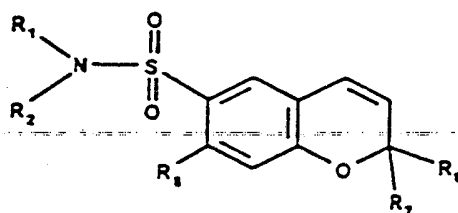
- s. (3*S*, trans) - [3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6- [N-methyl-N-fenylamino) sulfonyl] -2H-1-benzopyran-4-yl] -3-pyridinkarboxamid
- t. (3*S*, trans) - [3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-6- [(1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl) sulfonyl] -2H-1-benzopyran-4-yl] -3-pyridinkarboxamid
- u. (3*S*, trans) -N-fenyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-2H-1-benzopyran-6-sulfonamid

4. Derivát benzopyranu podle kteréhokoliv nároku 1 až 3 pro použití jako léčiva.

5. Použití derivátu benzopyranu podle kteréhokoliv nároku 1 až 3 při přípravě léčiva pro léčení nebo prevenci obstrukční nebo zánětlivé nemoci dýchacích cest.

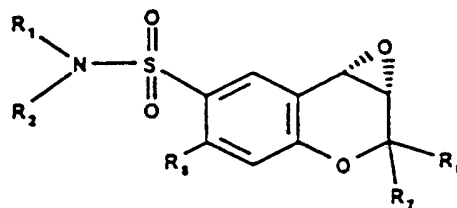
6. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje derivát benzopyranu podle kteréhokoliv nároku 1 až 3, případně v kombinaci nebo ve spojení s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

7. Deriváty benzopyranu obecného vzorce I-1, I-2 nebo I-3

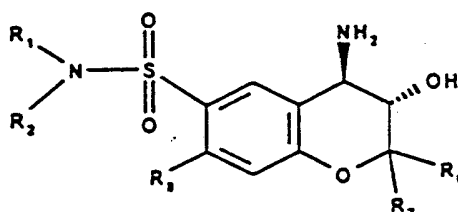


I-1

20.11.97



I-2



I-3

kde R_1 , R_2 , R_6 , R_7 a R_8 mají význam uvedený pro obecný vzorec I podle nároku 2.

8. Způsob přípravy benzopyranu podle kteréhokoli nároku 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje následující stupně

i) pro přípravu benzopyranu podle kteréhokoli nároku 1 až 3 se nechá reagovat 1a,7b-dihydro-2,2-dialkyl-6-(N-arylsulfonamido)-2H-oxireno[c][1]benzopyran, kde alkylové skupiny mají 1 až 5 atomů uhlíku se solí alkalického kovu karboxamidu, a případně dehydrogenaci takto získaného produktu, nebo acylací a když je to žádoucí alkylací aminoskupiny 2,2-dialkyl- nebo trans-2,2-dialkyl-3,4-dihydro-3-hydroxy-4-amino-6-(N-arylsulfonamido)2H-1-benzopyranu; kde alkylové skupiny mají 1 až 5 atomů uhlíku nebo

ii) pro přípravu benzopyran-N-oxidů nebo fyziologicky hydrolyzovatelných a fyziologicky přijatelných esterů výše uvedených benzopyranů nebo benzopyran-N-oxidů podle kteréhokoli nároku 1 až 3 se esterifikuje benzopyran nebo benzopyran-N-

20.11.97

oxid podle kteréhokoliv nároku 1 až 3 mající volnou hydroxy-skupinu nebo hydroxylovou část, čímž se zavede příslušná esterová skupina, a/nebo se oxiduje benzopyran nebo jeho fyziologicky hydrolyzovatelný a fyziologicky přijatelný ester podle kteréhokoliv nároku 1 až 3

a získání připraveného benzopyranu, benzopyran N-oxidu nebo jeho fyziologicky hydrolyzovatelného nebo přijatelného esteru ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou nebo kvarterní amonné soli.


ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce