

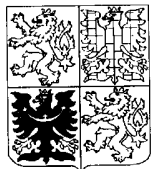
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2894

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.02.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.02.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/023913**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.12.2000**
(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/03210**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/41257**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 491/052

A 61 K 31/44

A 61 P 37/00

//(C 07 D 491/052, C 07 D 311:02, C 07 D 221:04)

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;
LIGAND PHARMACEUTICALS, INC., San Diego,
CA, US;

(72) Původce:

Coughlan Michael J., Grayslake, IL, US;
Kort Michael E., Lake Bluff, IL, US;
Edwards James P., San Diego, CA, US;
Jones Todd K., Solana Beach, CA, US;

(74) Zástupce:

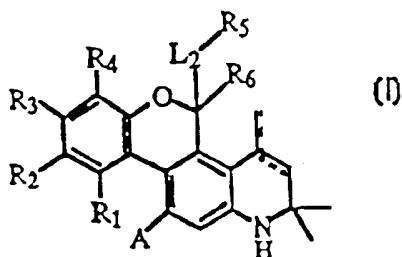
Guttman Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Protizánětlivé prostředky selektivní na
glukokortikoidy**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce (I) jsou vhodné pro částečný nebo plně antagonistický, represivní, agonizující, nebo modulační účinek na glukokortikoidní receptor a pro léčbu imunitních, autoimunitních a zánětlivých chorob savce. Vynález rovněž uvádí farmaceutické kompozice obsahující sloučeniny vzorce (I) a způsoby inhibice imunitních nebo autoimunitních chorob savce.



Protizánětlivé prostředky selektivní ke glukokortikoidnímu receptoru.

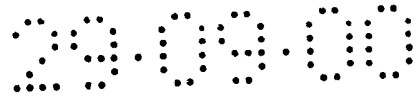
Oblast techniky

Vynález se týká benzopyrano[3,4-f]chinolinů selektivních ke glukokortikoidnímu receptoru, které jsou vhodné pro léčbu imunitních a autoimunitních chorob, farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny a způsobů inhibujících zánět, zánětlivou chorobu a imunitní a autoimunitní choroby u savců.

Dosavadní stav techniky

Intracelulární receptory (IR) tvoří třídu strukturálně příbuzných proteinů zahrnutých v řízení genové exprese. Receptory steroidních hormonů tvoří podskupinu této velké skupiny, mezi jejíž typické ligandy patří endogenní steroidy jako je estradiol, progesteron a kortisol. Ligandy těchto receptorů vzniklé v lidském organismu mají důležitou úlohu pro lidské zdraví, a z této skupiny receptorů má glukokortikoidní receptor (GR) zásadní úlohu při řízení fyziologie člověka a jeho imunitní odezvy. Bylo prokázáno, že steroidy které interagují s GR jsou účinné protizánětlivé prostředky. Při tomto prospěšném účinku však steroidní ligandy GR nejsou selektivní. Předpokládá se, že vedlejší účinky spojené s dlouhodobým podáváním jsou výsledkem zkřížené reaktivity s dalšími receptory steroidů jako jsou receptory estrogenu, progesteronu, androgenu a mineralkortikoidní receptory, které mají částečně homologní vazebné domény ligandů.

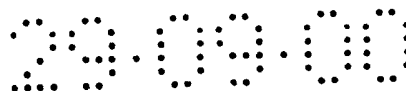
Selektivní represory GR, agonisty, částečné agonisty a antagonisty podle vynálezu lze použít k ovlivnění základních životních systémů organismu, zahrnujících metabolismus



sacharidů, proteinů a lipidů, a funkce kardiovaskulárního systému, ledvin, centrálního nervového systému, imunitního systému, kosterního svalstva a dalších orgánových a tkáňových systémů. Z tohoto hlediska již byla prověřena vhodnost modulátorů GR při léčbě zánětů, rejekce tkáně, autoimunitních poruch, různých maligních onemocnění jako leukemií a lymfomů, Cushingova syndromu, akutní adrenální insuficience, kongenitální adrenální hyperplazie, revmatické horečky, nodózní polyarteriitidy, granulomatózní polyarteriitidy, inhibice myeloidních buněčných linií, proliferace/apoptóza imunitních buněk, potlačení a regulace HPA osy, hyperkortisolemie, modulace rovnováhy cytokinů Th1/Th2, chronického onemocnění ledvin, mrtvice a postižení míchy, hyperkalcinémie, hyperglykemie, akutní adrenální insuficience, chronické a primární adrenální insuficience, sekundární adrenální insuficience, kongenitální adrenální hyperplazie, edému mozku, trombocytopenie a Littleho syndromu.

Modulátory GR jsou zvláště vhodné pro použití v chorobných stavech zahrnujících systemická zánětlivá onemocnění jako jsou zánětlivá onemocnění střeva, systemický lupus erythematosus, nodózní polyarteriitida, Wegenerova granulomatóza, velkobuněčná arteriitida, revmatoidní artritida, osteoartritida, senná rýma, alergická rhinitida, kopřivka, angioneurotický edém, chronická obstrukční choroba plic, astma, tendinitida, burzitida, Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, autoimunitní chronická aktivní hepatitida, transplantace orgánů, hepatitida, a cirhóza. Sloučeniny aktivní na GR již také byly použity jako imunostimulační prostředky a represory, a jako prostředky pro hojení ran a obnovu tkání.

Také bylo zjištěno, že GR modulátory lze uplatnit při léčbě různých topických chorob jako je alopecie zánětlivého

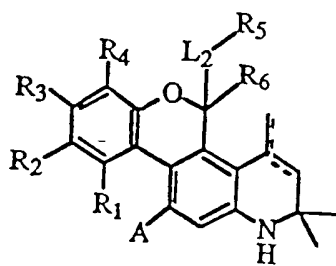


původu, panikulitida, psoriáza, diskoidní lupus erythrematodes, zánětlivé cysty, atopická dermatitida, gangreózní pyodermie, pemphigus vulgaris, bulózní pemfigoid, systemický lupus erythrematodes, dermatomyozitida, herpes gestationis, eosinofilní fasciitida, recidivující polychondritida, zánětlivá vaskulitida, sarkoidóza, Sweetova choroba, reaktivní lepra typu 1, kapilární hemangiomatosa, kontaktní dermatitida, atopická dermatitida, lichen planus, exfoliativní dermatitida, nodózní erytém, akné, hirtusismus, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém, kožní lymfom T-buněk.

Výzkum selektivních antagonistů glukokortikoidního receptoru probíhá již několik desetiletí neúspěšně. Tyto prostředky by našly potenciální využití při léčbě těžkých chorobných stavů souvisejících s virem lidské imunodeficiency (HIV), apoptózou buněk a rakovinou, zahrnujících ale bez omezení jen na uvedené stavy, Kaposiho sarkom, aktivaci a modulaci imunitního systému, desenzibilizaci zánětlivých odezev, expresi IL-1, antiretrovirální terapii, tvorbu přirozených zabíjecích buněk, lymfocytární leukemii a léčbu retinitis pigmentosa. Rovněž kognitivní a behaviorální procesy reagují na glukokortikoidní terapii, při které by použití antagonistů bylo vhodné při léčbě procesů zahrnujících zlepšení kognitivní schopnosti, zvýšení upevňování a vybavování informace, deprese, návykových závislostí, poruch nálady, chronického únavového syndromu, schizofrenie, mrtvice, poruch spánku, a úzkosti.

Podstata vynálezu

Jedno provedení vynálezu zahrnuje sloučeniny znázorněné obecným vzorcem I



I,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole nebo jejich
proléčiva, kde

symbol ---- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu
s výhradou, že žádné dvě dvojně vazby nejsou v sousedních
polohách;

A znamená $-L_1-R_A$, kde L_1 znamená skupinu ze skupiny
zahrnující:

- 1) kovalentní vazbu
- 2) $-O-$
- 3) $-S(O)_t-$ kde t znamená 0, 1, nebo 2,
- 4) $-C(X)-$,
- 5) $-NR_7-$, kde R_7 znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 - a) vodík,
 - b) aryl,
 - c) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - d) alkanoyl, kde alkylová část obsahuje jeden až
dvanáct atomů uhlíku,
 - e) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden
až dvanáct atomů uhlíku,
 - f) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden
až dvanáct atomů uhlíku a je substituovaná 1 nebo
2 arylovými skupinami,
 - g) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - h) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku
substituovaný jedním nebo dvěma substituenty

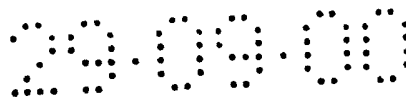
- zvolenými ze skupiny zahrnující aryl nebo cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
- i) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku dvojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
- j) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku trojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
- 6) $-NR_8C(X)NR_9-$ kde X znamená O nebo S a R_8 a R_9 nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující
- a) vodík
- b) aryl
- c) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
- d) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- e) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný 1 nebo 2 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující aryl nebo cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
- f) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku dvojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
- g) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku trojně vazby není přímo připojený k atomu dusíku,
- 7) $-X'C(X)-$, kde X má význam popsany výše a X' znamená O nebo S,
- 8) $-C(X)X'-$,
- 9) $-X'C(X)X''$, kde X a X' mají výše uvedený význam a X'' znamená O nebo S, s výhradou, že když X znamená O, tak nejméně jeden z X' nebo X'' znamená O,
- 10) $-NR_8C(X)-$,

- 11) $-C(X)NR_8-$,
- 12) $-NR_8C(X)X'-$,
- 13) $-X'C(X)NR_8-$,
- 14) $-SO_2NR_8-$,
- 15) $-NR_8SO_2-$, a
- 16) $-NR_8SO_2NR_9-$,

kde skupiny (6)-(16) jsou znázorněné tak, že pravými konci se připojují k R_A a

R_A znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) $-OH$,
- 2) $-OG$, kde G znamená chránicí skupinu $-OH$ skupiny,
- 3) $-SH$,
- 4) $-CN$,
- 5) halogen
- 6) halogenalkoxy o jednu až dvanácti atomech uhlíku,
- 7) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 8) $-CHO$,
- 9) $-NR_7R_7'$ kde R_7 má výše uvedený význam a R_7' znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 - a) vodík,
 - b) aryl,
 - c) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - d) alkanoyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - e) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - f) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku a je substituovaná 1 nebo 2 arylovými skupinami,
 - g) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - h) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku



substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující aryl nebo cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,

- i) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku s výhradou, že atom uhlíku dvojné vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
 - j) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku s výhradou, že atom uhlíku trojné vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
- 10) $-C(X)NR_9R_9$,
- 11) $-OSO_2R_{11}$, kde R_{11} znamená skupinu ze skupiny zahrnující
- a) aryl,
 - b) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - c) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - d) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný 1, 2, 3, nebo 4 atomy halogenu, a
 - e) perfluoralkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,

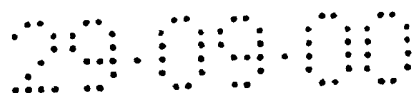
s výhradou, že jestliže R_A znamená (1)-(11), L_1 znamená kovalentní vazbu,

- 12) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 13) alkenyl o dvou až dvanácti atomech uhlíku s výhradou, že atom uhlíku dvojné vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k L_1 pokud L_1 má jiný význam než kovalentní vazbu,
- 14) alkinyl o dvou až dvanácti atomech uhlíku s výhradou, že atom uhlíku trojné vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k L_1 pokud L_1 má jiný význam než kovalentní vazbu,

kde skupiny (12), (13) a (14) mohou být případně substituované 1, 2, nebo 3 skupinami nezávisle

zvolenými ze skupiny zahrnující

- a) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- b) -OH, s výhradou, že dvě -OH skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- c) -SH, s výhradou, že dvě -SH skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- d) -CN,
- e) halogen,
- f) -CHO,
- g) -NO₂,
- h) halogenalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- i) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- j) -NR₇R_{7'},
- k) =NNR₇R_{7'},
- l) -NR₇NR_{7'}R_{7''}, kde R₇ a R_{7'} mají výše uvedený význam a R_{7''} znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 - i) vodík,
 - ii) aryl,
 - iii) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech
 - iv) alkanoyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - v) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - vi) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku a je substituovaná 1 nebo 2 arylovými skupinami,
 - vii) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - viii) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, substituovaný 1 nebo skupinami nezávisle zvolenými ze zahrnující aryl nebo cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - ix) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,



- s výhradou, že dvojná vazba uhlík-uhlík není přímo připojená k atomu dusíku, a
- x) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že trojná vazba uhlík-uhlík není přímo připojená k atomu dusíku,
- m) $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, kde R_{10} znamená skupinu ze skupiny zahrnující
- i) aryl,
 - ii) aryl substituovaný 1, 2, nebo 3 alkylovými skupinami obsahujícími jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - iii) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - iv) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, a
 - v) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný arylovou nebo cykloalkylovou skupinou o třech až dvanácti atomech uhlíku,
- n) $-\text{C}(\text{X})\text{NR}_8\text{R}_9$,
- o) $=\text{N}-\text{OR}_{10}$,
- p) $=\text{NR}_{10}$,
- q) $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_{10}$,
- r) $-\text{X}'\text{C}(\text{X})\text{R}_{10}$,
- s) $(=\text{X})$, a
- t) $-\text{OSO}_2\text{R}_{11}$,

- 15) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
- 16) cykloalkenyl o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k L_1 jestliže L_1 má jiný význam než kovalentní vazbu,

kde skupiny (15) a (16) mohou být případně substituované 1, 2, 3, nebo 4 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny

zahrnující

- a) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- b) aryl,
- c) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- d) halogen, a
- e) -OH, s výhradou, že dvě -OH skupiny nemohou být
připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- 17) perfluoralkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 18) aryl, a
- 19) heterocyklus,

kde skupiny (18) a (19) mohou být případně substituované
1, 2, 3, 4, nebo 5 skupinami nezávisle zvolenými ze
skupiny zahrnující

- a) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- b) alkanoyloxy, kde alkylová část obsahuje jeden až
dvanáct atomů uhlíku,
- c) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden
až dvanáct atomů uhlíku,
- d) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- e) halogen,
- f) -OH, s výhradou, že dvě skupiny -OH nemohou být
připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- g) thioalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- h) perfluoralkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- i) $-NR_7R_7$,
- j) $-CO_2R_{10}$,
- k) $-OSO_2R_{11}$, a
- l) $(=X)$;

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají vodík nebo A; nebo

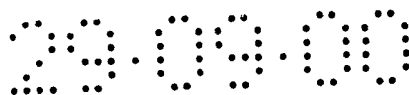
R_1 a R_2 společně znamenají $-X^*-Y^*-Z^*-$, kde X^* znamená $-O-$ nebo $-CH_2-$, Y^* znamená $-C(O)-$ nebo $-(C(R_{12})(R_{13}))_v-$, kde R_{12} a R_{13} nezávisle znamenají vodík nebo alkylovou skupinu o jednom až dvanácti atomech uhlíku, a v znamená 1, 2, nebo 3, a Z^* znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-CH_2-$, $-CH_2S(O)_t-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NR_7-$, $-NR_7-$, a $-O-$;

L_2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) kovalentní vazbu,
- 2) alkylen o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 3) alkylen o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovanou 1 nebo skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující
 - a) spiroalkyl o třech až osmi atomech uhlíku,
 - b) spiroalkenyl o pěti nebo osmi atomech uhlíku,
 - c) oxo,
 - d) halogen, a
 - e) $-OH$, s výhradou, že dvě skupiny $-OH$ nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- 4) alkynylen o dvou až dvanácti atomech uhlíku,
- 5) $-NR_7-$,
- 6) $-C(X)-$
- 7) $-O-$, a
- 8) $-S(O)_t-$; a

R_5 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) halogen,
- 2) $-C(=NR-)OR_{10}$,
- 3) $-CN$, s výhradou, že jestliže R_5 znamená (1), (2) nebo (3), L_2 znamená kovalentní vazbu,
- 4) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 5) alkynyl o dvou až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku trojné vazby uhlík-uhlík není přímo

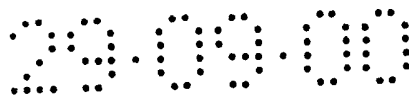


připojený k L_3 pokud L_3 má jiný význam než kovalentní vazbu,

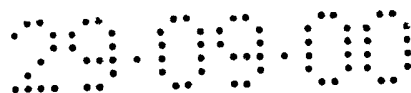
- 6) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
- 7) heterocyklus,
- 8) aryl,

kde skupiny (4) - (8) mohou být případně substituované 1, 2, 3, 4, nebo 5 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující

- a) $-CH$, s výhradou, že dvě $-OH$ skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- b) $-SH$, s výhradou, že dvě $-SH$ skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- c) $-CN$,
- d) halogen,
- e) $-CHO$,
- f) $-NO_2$,
- g) halogenalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- h) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- i) $-NR_8R_9$, kde R_8 a R_9 znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující
 - i) vodík,
 - ii) alkanoyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - iii) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - iv) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku a je substituovaná jednou nebo dvěma fenylovými skupinami,
 - v) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech



- uhlíku,
- vi) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - vii) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný 1, 2, nebo 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující alkoxy o třech až dvanácti atomech uhlíku, cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, a aryl,
 - viii) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku dvojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
 - ix) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku trojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
 - x) aryl,
 - xi) aryl substituovaný 1, 2, 3, 4, nebo 5 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující
 - alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, alkanoyloxy, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - halogen,
 - OH, s výhradou, že dvě -OH skupiny nemohou být připojeny ke stejnému atomu uhlíku,
 - thioalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - perfluoralkyl o jednom až dvanácti atomech



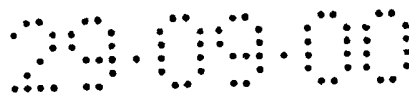
uhlíku,
 $-NR_7R_{7'}$,
 $-CO_2R_{10}$,
 $-OSO_2R_{11}$, a
 $(=X)$, nebo

R_8 a R_9 společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří kruh zvolený ze skupiny zahrnující

- i) aziridin,
- ii) azetidin,
- iii) pyrrolidin,
- iv) piperidin,
- v) pyrazin,
- vi) morfolin,
- vii) thiomorfolin, a
- viii) thiomorfolinsulfon,

kde (i)-(viii) mohou být případně substituované 1, 2, nebo 3 alkylovými skupinami o jednom až dvanácti atomech uhlíku,

- j) $=NNR_8R_{9'}$,
- k) $-NR_7NR_8R_{9'}$,
- l) $-CO_2R_8$,
- m) $-C(X)NR_8R_{9'}$,
- n) $=N-OR_8$,
- o) $=NR_8$,
- p) $-S(O)_tR_{10}$,
- q) $-X'C(X)R_8$,
- r) $(=X)$,
- s) $-O-(CH_2)_q-Z-R_{10}$, kde R_{10} má význam uvedený výše, q znamená 1, 2, nebo 3, a Z znamená O nebo $-S(O)_t-$,
- t) $-OC(X)NR_8R_{9'}$,
- u) $-OSO_2R_{11}$,



- v) alkanoyloxy, kde alkylová skupina obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
- w) $-L_B R_{30}$, kde L_B znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující
- i) kovalentní vazbu,
 - ii) $-O-$,
 - iii) $-S(O)_t$, a
 - iv) $-C(X)-$ a

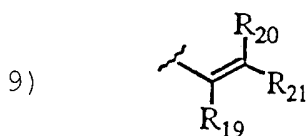
R_3 : znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- i) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- ii) alkenyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku dvojné vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k L_B pokud L_B má jiný význam než kovalentní vazbu,
- iii) alkinyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku dvojné vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k L_B pokud L_B má jiný význam než kovalentní vazbu,

kde (i), (ii), a (iii) mohou být případně substituované skupinou ze skupiny zahrnující cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, $-OH$, s výhradou, že dvě $-OH$ skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku, aryl, a heterocyklus,

- iv) aryl,
- v) aryl substituovaný 1, 2, 3, 4, nebo skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,

- halogen,
 -NO₂, a
 -OH, s výhradou, že dvě -OH skupiny
 nemohou být připojené na stejný uhlík,
- vi) heterocyklyl, a
- vii) heterocyklus substituovaný 1, 2, 3, 4 nebo 5
 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny
 zahrnující
- alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 halogen,
 -NO₂, a
 -OH, s výhradou, že dvě -OH skupiny
 nemohou být připojené na stejný atom
 uhlíku,
- x) -X'C(X)X''R₁₀,
- y) -C(=NR₇)OR₁₀, a
- z) -NR₇(X)NR₈'R₉'



za předpokladu, že když R₅ znamená (9), L₃ má jiný význam
 -NR₇ nebo -O-, kde dvojná vazba uhlík-uhlík má
 konfiguraci Z nebo E a R₁₉, R₂₀ a R₂₁ znamená skupinu, pro
 každý substituent nezávisle zvolený ze skupiny zahrnující

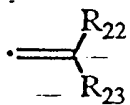
- a) vodík,
 b) halogen,
 c) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, a
 d) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku
 substituovaný skupinou ze skupiny zahrnující
- i) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 ii) -OH, s výhradou, že na stejný atom uhlíku
 nemohou být připojené dvě skupiny -OH,

- iii) -SH, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě -SH skupiny,
- iv) -CN,
- v) halogen,
- vi) -CHO,
- vii) -NO₂,
- viii) halogenalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- ix) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- x) -NR₈R₉,
- xi) =NNR₈R₉,
- xii) -NR₇NR₈R₉,
- xiii) -CO₂R₁₀,
- xiv) -C(X)NR₈R₉,
- xv) =N-OR₁₀,
- xvi) =NR₁₀,
- xvii) -S(O)_tR₁₀,
- xviii) -X'C(X)R₁₀,
- xix) (=X),
- xx) -O-(CH₂)_q-Z-R₁₀,
- xxi) -OC(X)NR₈R₉,
- xxii) -L_BR₃₀,
- xxiii) alkanoyloxy, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
- xxiv) -OSO₂R₁₁, a
- xxv) -NR₇(X)NR₈R₉, nebo

R₂₀ a R₂₁ společně znamenají skupinu ze skupiny zahrnující

- a) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
- b) cykloalkenyl o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku,

a



- c) (allen), kde R_{22} a R_{23} nezávisle zraňenaají vodík nebo alkylovou skupinu o jednom až dvanácti atomech uhlíku, a

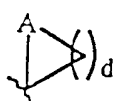
10) cykloalkenyl o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku, kde cykloalkenylová skupina nebo kruh vytvořený společně z R_{20} a R_{21} mohou být případně substituované jednou nebo více skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující

- a) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- b) $-\text{OH}$, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě skupiny $-\text{OH}$,
- c) $-\text{SH}$, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě $-\text{SH}$ skupiny,
- d) $-\text{CN}$,
- e) halogen,
- f) $-\text{CHO}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) halogenalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- i) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- j) $-\text{NR}_8\text{R}_9$,
- k) $=\text{NNR}_8\text{R}_9$,
- l) $-\text{NR}_7\text{NR}_8\text{R}_9$,
- m) $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$,
- n) $-\text{C}(\text{X})\text{NR}_8\text{R}_9$,
- o) $=\text{N}-\text{OR}_{10}$,
- p) $=\text{NR}_{10}$,

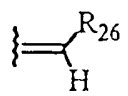
- q) $-S(O)_tR_{10}$,
 r) $-X'C(X)R_{10}$,
 s) $(=X)$,
 t) $-O-(CH_2)_q-Z-R_{10}$,
 u) $-OC(X)NR_8R_9$,
 v) $-L_B R_{30}$,
 w) alkanoyloxy, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 x) $-OSO_2R_{11}$, a
 y) $-NR_7(X)NR_8R_9$;

R_6 znamená vodík nebo alkylovou skupinu o jednom až dvanácti atomech uhlíku; nebo

$-L_2-R_5$ a R_6 společně znamenají

- 1) , kde d znamená 1, 2, 3, nebo 4, a A znamená skupinu ze skupiny zahrnující

- a) $-CH_2-$,
 b) $-O-$,
 c) $-S(O)_t$, a
 d) $-NR_7-$, nebo

- 2) , kde dvojná vazba uhlík-uhlík může mít konfiguraci E nebo Z a R_{26} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

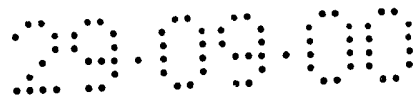
- a) aryl,
 b) heterocyklus,
 c) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 d) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 e) cykloalkenyl o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku,

a

f) cykloalkenyl o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku,

přičemž skupiny (a) až (f) mohou být případně substituované 1, 2, 3, 4, nebo 5 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující

- i) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- ii) -OH, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě skupiny -OH,
- iii) -SH, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě -SH skupiny,
- iv) -CN,
- v) halogen,
- vi) -CHO,
- vii) -NO₂,
- viii) halogenalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- ix) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- x) -NR₈R₉' ,
- xi) =NNR₈R₉' ,
- xii) -NR₇NR₈R₉' ,
- xiii) -CO₂R₁₀ ,
- xiv) -C(X)NR₈R₉' ,
- xv) =N-OR₁₀ ,
- xvi) =NR₁₀ ,
- xvii) -S(O)_tR₁₀ ,
- xviii) -X'C(X)R₁₀ ,
- xix) (=X) ,
- xx) -O-(CH₂)_q-Z-R₁₀ ,
- xxi) -OC(X)NR₈R₉' ,
- xxii) -L_BR₃₀ ,



xxiii) alkanoyloxy, kde alkylová část obsahuje
jeden až dvanáct atomů uhlíku,

xxiii) $-\text{OSO}_2\text{R}_{11}$, a

xxiv) $-\text{NR}_7(\text{X})\text{NR}_8\text{R}_9$.

Další provedení vynálezu zahrnuje způsoby selektivní
částečné antagonizace, antagonizace, agonizace nebo modulace
glukokortikoidního receptoru.

Další provedení vynálezu se týká způsobů léčby chorob
které zahrnují podávání účinného množství sloučeniny vzorce I.

Ještě další provedení vynálezu zahrnuje farmaceutické
kompozice obsahující sloučeniny vzorce I.

Sloučeniny podle vynálezu zahrnují, ale bez omezení jen
na ně,

2,5-dihydro-11-methoxy-5-fenyl-2,2,4-trimethyl-1H-[1]-
benzopyrano[3,4-f]chinolin,

2,5-dihydro-11-methoxy-5-(2-propenyl)-2,2,4-trimethyl-1H-
-[1]-benzopyrano[3,4-f]chinolin,

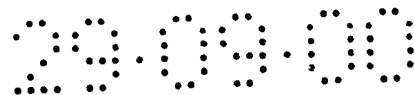
2,5-dihydro-11-methoxy-5-(3,5-dichlorfenyl)-2,2,4-
-trimethyl-1H-[1]-benzopyrano[3,4-f]chinolin,

2,3,5-trihydro-11-methoxy-5-(3,5-dichlorfenyl)-2,2,4-
-dimethyl-4-methylen-1H-[1]-benzopyrano[3,4-f]chinolin.

Podrobný popis vynálezu

Popis výrazů

Výraz "alkanoyl" znamená alkylovou skupinu připojenou
k výchozí molekulové skupině přes karbonylovou skupinu.



Výraz "alkanoyloxy" znamená alkanoylovou skupinu připojenou k výchozí molekulové skupině přes atom kyslíku.

Výraz "alkenyl" znamená jednomocnou skupinu tvořenou přímým nebo rozvětveným řetězcem o dvou až dvanácti atomech uhlíku, odvozenou od uhlovodíku, která obsahuje nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík.

Výraz "alkoxy" znamená alkylovou skupinu připojenou k výchozí molekulové skupině přes atom kyslíku.

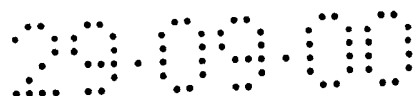
Výraz "alkoxykarbonyl" znamená esterovou skupinu, tj. alkoxykupinu připojenou k výchozí molekulové skupině přes karbonylovou skupinu.

Výraz "alkyl" znamená jednomocnou skupinu tvořenou přímým nebo rozvětveným řetězcem o jednom až dvanácti atomech uhlíku, odvozenou od nasyceného uhlovodíku.

Výraz "alkylen" znamená dvojmocnou skupinu tvořenou přímým nebo rozvětveným řetězcem o jednom až dvanácti atomech uhlíku, odvozenou od alkanu.

Výraz "alkinyl" znamená jednomocnou skupinu tvořenou přímým nebo rozvětveným řetězcem o dvou až dvanácti atomech uhlíku, odvozenou od uhlovodíku, obsahující nejméně jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík.

Výraz "alkinylen" znamená dvojmocnou skupinu tvořenou přímým nebo rozvětveným řetězcem o jednom až dvanácti atomech uhlíku, odvozenou od alkinu.



Výraz "amino" znamená skupinu -NH_2 .

Výraz "aryl" znamená mono- nebo bicyklický karbocyklický kruhový systém obsahující jeden nebo dva aromatické kruhy. Arylová skupina také může být kondenzovaná na cyklohexanový, cyklohexenový, cyklopentanový nebo cyklopentenový kruh.

Výraz "karboxy" znamená skupinu $\text{-CO}_2\text{H}$.

Výraz "cykloalkenyl" znamená jednomocnou skupinu odvozenou od cyklického nebo bicyklického uhlovodíku o třech až dvanácti atomech uhlíku, obsahující nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík.

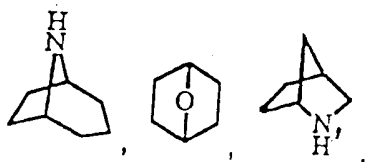
Výraz "cykloalkyl" znamená jednomocnou skupinu o třech až dvanácti atomech uhlíků, odvozenou od nasyceného cyklického nebo bicyklického uhlovodíku.

Výraz "halogen" znamená F, Cl, Br, nebo I.

Výraz "heterocyklus" znamená 4-, 5-, 6- nebo 7-členný kruh obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru. Uvedené 4- až 5-členné heterocyklické kruhy obsahují žádnou až dvě dvojně vazby, a 6- až 7-členné kruhy obsahují žádnou až tři dvojně vazby. Výraz "heterocyklus" rovněž zahrnuje bicyklické, tricyklické a tetracyklické skupiny, ve kterých některý z výše uvedených heterocyklických kruhů je kondenzovaný na jeden nebo na dva kruhy nezávisle zvolené ze skupiny zahrnující arylový kruh, cyklohexanový kruh, cyklohexenový kruh, cyklopentanový kruh, cyklopentenový kruh nebo jiný monocyklický heterocyklický kruh. Heterocyklické skupiny zahrnují akridinyl, benzimidazolyl, benzofuryl, benzothiazolyl,

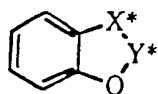
benzothienyl, benzoxazolyl, biotinyl, cinnolinyl,
 dihydrofuryl, dihydroindolyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl,
 dithiazolyl, furyl, homopiperidinyl, imidazolidinyl,
 imidazolyl, indolyl, isochinolyl,
 isothiazolidinyl, isothiazolyl, isoxazolidinyl, isoxazolyl,
 morfolinyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, piperazinyl,
 piperidinyl, pyranyl, pyrazolidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl,
 pyrazolinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl,
 pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, chinolinyl, chinoxalinylyl,
 tetrahydrofuryl, tetrahydroisochinolyl, tetrahydrochinolyl,
 tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, thiazolyl, thienyl,
 thiomorfolinyl, triazolyl a podobně.

Mezi heterocykly také patří přemostěné bicyklické skupiny, kde monocyklická heterocyklická skupina je přemostěna alkylenovou skupinou jako jsou



a podobné.

Mezi heterocykly také patří sloučeniny obecného vzorce



kde X^* znamená skupinu ze skupiny zahrnující $-CH_2-$, $-CH_2O-$ a $-O-$, a Y^* znamená skupinu ze skupiny zahrnující $-C(O)-$ a $-(C(R''))_2-$, kde R'' znamená vodík nebo alkylovou skupinu o jednom až čtyřech atomech uhlíku, a v znamená 1-3. Mezi tyto heterocykly patří 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl a podobně.

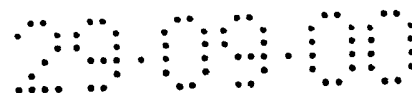
Výraz "N-chráněná aminoskupina" znamená skupiny určené k chránění aminoskupiny vůči nežádoucím reakcím během syntézy.

Obvykle používané N-chránící skupiny jsou uvedené v práci Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York (1981)). Výhodné N-chránící skupiny zahrnují formyl, acetyl, benzoyl, pivaloyl, terc.butylacetyl, fenylsulfonyl, benzyl, terc.butyloxykarbonyl (Boc) a benzyloxykarbonyl (Cbz).

Výraz "O-chráněná karboxyskupina" znamená esterovou nebo amidovou chránící skupinu karboxylové kyseliny obvykle používanou k blokování nebo chránění funkční skupiny karboxylové kyseliny během reakcí probíhajících na jiných funkčních místech sloučeniny. Chránící skupiny karboxylové skupiny jsou uvedené v práci Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (1981). Kromě toho, chránící skupinu karboxyskupiny lze využít v proléčivech, protože chránící skupina karboxyskupiny se snadno odštěpuje in vivo, například enzymatickou hydrolýzou, a uvolňuje se tak výchozí biologicky aktivní sloučenina. Pracovníkům v oboru jsou tyto chránící skupiny karboxyskupiny dobře známé, a široce se používají k chránění karboxylových skupin penicilinu a cefalosporinů jak je uvedeno v U.S.Patentech č.3,840,556 a 3,719,667.

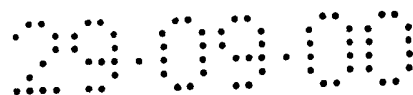
Výraz "oxo" znamená (=O).

Výraz "farmaceuticky přijatelná proléčiva" se týká proléčiv sloučenin podle vynálezu, která podle lékařského posouzení jsou vhodná pro použití, při kterém dochází ke kontaktu se tkáněmi lidí a nižších živočichů aniž by došlo k nežádoucím toxickým, dráždivým a alergickým odezvám, a to při zdůvodněném poměru prospěch/riziko a účinnosti použití pro daný cíl, a rovněž se týká zwitteriontových forem sloučenin podle vynálezu v případech kdy jsou možné.



Výraz "proléčivo" znamená sloučeniny, které se rychle transformují *in vivo* na vlastní sloučeninu výše uvedeného vzorce, a to například hydrolýzou v krvi. Podrobný rozklad k proléčivům je uveden v práci autorů Higuchi T. a Stella V., *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol.14 série A.C.S.Symposium a v práci Edward B.Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon press, 1987, kde obě uvedené práce jsou včleněné do tohoto textu odkazem.

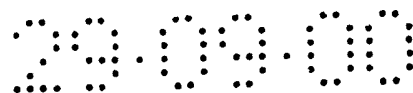
Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl" se týká solí, které jsou podle lékařského posouzení vhodné pro použití, při kterém dochází ke styku s tkáněmi lidí nebo nižších živočichů, aniž by došlo k vyvolání nežádoucích toxických, dráždivých nebo alergických a podobných odezev, a lze zdůvodnit poměr prospěch/riziko. Farmaceuticky přijatelné sole jsou v oboru dobře známé. Například v práci S.M.Berge a sp., *J.Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1-19 jsou farmaceuticky přijatelné sole podrobně popsány. Tyto sole lze připravit *in situ* během konečné izolace a čištění sloučenin podle vynálezu, nebo samostatně reakcí sloučeniny ve formě volné báze s vhodnou organickou kyselinou. Typické příklady adičních solí s kyselinami zahrnují acetat, adipat, alginat, askorbat, aspartat, benzensulfonát, benzoát, hydrogensíran, borat, butyrát, kafrát, kafrsulfonát, citrát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, ethansulfonát, fumarát, glukohexonát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrobromid, hydrochlorid, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonát, laktobionát, laktát, laurat, laurylsulfát, malát, malonát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát, nikotínát, dusičnan, oleát, oxalát, palmitát, pamoát, pektínát, persíran, 3-fenylpropionát, fosfát, pikrát, pivalát, propionát, stearát, sukcinát, síran, vínan, thiokyanát, toluensulfonát,



undekanoat, valerat, a podobné sole. Typické příklady solí alkalických kovů a kovů alkalických zemin zahrnují sodné, lithné, draselné, vápenaté, hořečnaté a podobné sole, a rovněž sole obsahující amonné, kvarterní amoniové a aminové kationty zahrnující, ale bez omezení jen na ně, amonium, tetramethylamonium, tetraethylamonium, methylamin, dimethylamin, trimethylamin, triethylamin, ethylamin a podobně.

Sloučeniny podle vynálezu mohou existovat ve stereoisomerních formách které obsahují asymetrická nebo chirální centra. Tyto sloučeniny se označují symboly "R" nebo "S", v závislosti na uspořádání substituentů okolo chirálního atomu uhlíku. Pozumí se, že vynález zahrnuje jak různé stereoisomery tak jejich směsi. Stereoisomery zahrnují enantiomery a diastereomery a směsi obsahující stejný podíl enantiomerů jsou označeny symbolem (\pm). Jednotlivé stereoisomery sloučenin podle vynálezu lze připravit synteticky z obchodně dostupných výchozích složek obsahujících asymetrická nebo chirální centra nebo přípravou racemických směsí a následným štěpením směsí způsoby v oboru v známých. Jako příklad těchto způsobů štěpení lze uvést (1) navázání směsi enantiomerů na chirální pomocný prostředek, separaci získané směsi diastereomerů rekrystalizací nebo chromatografií a následné uvolnění opticky čistého produktu z pomocného prostředku, nebo (2) přímou separaci směsi enantiomerů na chirálních chromatografických kolonách.

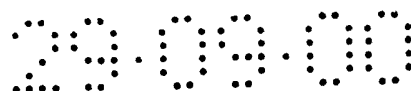
Sloučeniny podle vynálezu mohou rovněž existovat ve formách svých geometrických isomerů. Předpokládá se, že vynález zahrnuje různé geometrické isomery a jejich směsi, kde uvedené isomery vyplývají z uspořádání substituentů okolo dvojné vazby uhlík-uhlík nebo z uspořádání substituentů



vzhledem k rovině kruhu. Substituenty okolo dvojné vazby se označují jako konfigurace Z nebo E, přičemž výraz "Z" znamená substituenty na stejné straně dvojné vazby uhlík-uhlík a výraz "E" znamená substituenty opačných stranách dvojné vazby uhlík-uhlík. Uspořádání substituentů okolo kruhu se označuje jako cis nebo trans, přičemž výraz "cis" znamená substituenty na stejné straně roviny kruhu a výraz "trans" znamená substituenty na opačných stranách roviny kruhu. Směsi sloučenin, ve kterých substituenty jsou umístěny jak na stejné straně kruhu tak na straně opačné se označují jako cis/trans.

Způsoby studií s radioligandovou vazbou s použitím lidského glukokortikoidního a progesteronového cytosolového receptoru

Použije se způsob popsáný v práci v Anal.Biochem.1970, 37, 244-252, která je do tohoto textu včleněná odkazem. Cytosolové přípravky obsahující isoformu lidského glukokortikoidního receptoru- α [GRX] a isoformu lidského progesteronového receptoru-A [PRA] se získají u Ligand Pharmaceuticals (San Diego, CA). Oba receptory se klonují do bakulovirových expresních vektorů a exprimují v hmyzích buňkách SF21. [^3H]-dexamethason (Dex, specifická aktivita 82-86 Ci/mmol) a [^3H]-progesteron (Prog, specifická aktivita 97-102 Ci/mmol) se získají u Amersham Life Sciences (Arlington Heights, IL). Destičky pro multiscreening ze skelných vláken, typ C MAFC NOB, se získají u firmy Millipore (Burlington, MA). Hydroxyapatitový Bio-Gel HTP se získá u firmy Bio-Rad Laboratories (Hercules, CA). Tris(hydroxymethyl)aminomethan (Tris), kyselina ethylendiamintetraoctová (EDTA), glycerol, dithiothreitol (DTT) a molybdenan sodný se získají u firmy Sigma Chemicals (St.Louis, MO). Scintilační kapalina Microscint-20 je dostupná u Packard Instrument (Meriden, CT).



Připraví se základní roztoky (32 mM) hodnocených sloučenin v dimethylsulfoxidu (DMSO) a z uvedených 32 mM roztoků 50X roztoky ve směsi DMSO/ethanol 50:50. Pak se roztok 50X ředí pufrům pro stanovení vazby obsahujícím 10 mM Tris-HCl, 1,5 mM EDTA, 10 % glycerolu, 1 mM DTT, 20 mM molybdenanu sodného, při pH 7,5 @ 4 °C. Reakční prostředí pro stanovení vazby obsahuje 1% DMSO/ethanol.

Vazebné reakce GRX a PRA se provádějí na destičkách Millipore Multiscreen. Při stanovení vazby GR se smísí [³H]-Dex (~35 000 dpm (~0,9 nM), cytosolový GRX (~35 µg proteinu), zkoušená sloučenina a pufr pro stanovení vazby tak aby celkový objem byl 200 µl, a směs se na destičce za míchání na míchačce inkubuje přes noc při 4 °C. Specifickou vazbou se rozumí rozdíl mezi vazbou [³H]-Dex v nepřítomnosti a v přítomnosti 1 µM neznačeného Dex.

Při stanovení vazby PR se smísí [³H]-Prog (~36 000 dpm (~0,8 nM), cytosolový PRA (~40 µg proteinu), zkoušená sloučenina a pufr pro stanovení vazby tak aby celkový objem byl 200 µl, a směs se na destičce za míchání na míchačce inkubuje přes noc při 4 °C. Specifickou vazbou se rozumí rozdíl mezi vazbou [³H]-Prog v nepřítomnosti a v přítomnosti 1 µM neznačeného Prog.

Po inkubaci přes noc se do každé jamky přidá 50 µl hydroxyapatitové (25 % hmotn./obj.) kaše a desky se inkubují na míchačce 10 minut při °C. Pak se tekutina odsaje pomocí rozvaděče vakua Millipore a každá jamka se promyje 300 µl ledově chladného pufru pro stanovení vazby. Potom se do každé jamky přidá 250 µl tekutiny Packard Mikroscint-20, a obsah jamek se mísí 20 minut při teplotě místnosti. Pak se stanoví

radioaktivita na odečítacím zařízení na destičkách Packard TopCount.

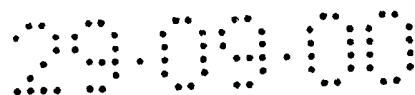
Stanovení inhibiční konstanty (K_i)

Koncentrace hodnocených sloučenin která inhibuje 50 % specifické vazby (IC_{50}) se stanoví Hillovou analýzou z experimentálních výsledků stanovení vazby. Hodnoty K_i hodnocených sloučenin se stanoví z Cheng-Prusoffovy rovnice, $K_i = IC_{50} / (1 + [L^*] / K_L)$, kde L^* znamená koncentraci radioligandu a K_L znamená disociační konstantu radioligandu stanovenou saturační analýzou. Pro GRX byla stanovena hodnota $K_L \sim 1,5$ nM a pro PRA $K_L \sim 4,5$ nM. Inhibiční schopnosti sloučenin podle vynálezu a jejich selektivity vůči GR a PR receptorům jsou uvedené v tabulce 1.

Tabulka 1

Příklad č.	K_i (nM)	
	GR	PR
1	230	10000
2	640	14000
3	200	10000
4	270	8600

Vynález rovněž poskytuje farmaceutické kompozice, které obsahují sloučeniny podle vynálezu společně s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči. Tyto farmaceutické kompozice lze specificky formulovat pro orální podání v pevné nebo v tekuté formě, pro parenterální podání nebo pro podání rektální.



Farmaceutické kompozice podle vynálezu lze podávat lidem a jiným živočichům orálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, topicky (jako prášky, masti nebo kapky), bukálně, nebo jako nasální sprej. Výraz "parenterální" zahrnuje způsoby podání mezi které patří intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální, intrasternální, subkutánní a intraartikulární injekční a infúzní podání.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu pro parenterální injekci zahrnují farmaceuticky přijatelné sterilní vodné nebo nevodné roztoky, disperze, suspenze nebo emulze, a rovněž sterilní prášky určené před aplikací k rekonstituci na sterilní injektovatelné roztoky nebo disperze. Příklady vhodných vodných a nevodných nosičů, ředidel, rozpouštědel nebo vehikul zahrnují vodu, ethanol, polyoly (jako je glycerol, propylenglykol, polyethylenglykol a podobně), a jejich vhodné směsi, rostlinné oleje (jako je olivový olej), a injektovatelné organické estery jako je ethyloleat. Vhodnou tekutost lze zajistit například v případě disperzí použitím potahových prostředků jako je lecitin a dodržováním potřebné velikosti částic, a použitím povrchově aktivních prostředků. Na druhé straně snížená velikost částic podporuje biologickou aktivitu.

Tyto kompozice mohou také obsahovat adjuvantní prostředky, jako jsou konzervační prostředky, emulgátory a dispergační prostředky. Preventivní ochranu před účinky mikroorganismů lze poskytnout přidavkem různých antibakteriálních a fungicidních prostředků jako je například paraben, chlorbutanol, fenol, kyselina sorbová a podobně. Také může být žádoucí přídavek isotonizujících prostředků jako jsou cukry, chlorid sodný a podobně. Prodlouženou absorpci lze u

injekčních lékových docílit prostředky prodlužujícími absorpci jako je monostearan hlinitý a želatina.

V některých případech, s cílem prodloužit účinek léčiva, je žádoucí zpomalit absorpci léčiva ze subkutánní nebo intramuskulární injekce. To lze docílit použitím tekuté suspenze krystalické nebo amorfni formy která má nízkou rozpustnost ve vodě. Rychlost absorpce léčiva pak závisí na rychlosti rozpouštění, která naopak závisí na velikosti krystalů a krystalické formě. Alternativně lze prodlouženou absorpci parenterálně podávaného léčiva docílit rozpuštěním nebo suspendováním léčiva v olejovém vehikulu.

Depotní injekční formy se připravují pomocí matric mikrozapouzdřeného léčiva v biodegradabilních polymerech jako je polylaktid-polyglykolid. V závislosti na poměru léčiva k polymeru a povaze konkrétně použitého polymeru lze řídit uvolňování léčiva. Příklady dalších biodegradabilních polymerů zahrnují poly(ortoestery) a poly(anhydridy). Depotní injekční přípravky lze také připravit zachycením léčiva v liposomech nebo v mikroemulzích, kompatibilních s tělesnými tkáněmi.

Injekční přípravky lze sterilizovat například přes filtr zachycující bakterie, nebo včleněním sterilizačních prostředků do pevných sterilních kompozic, které se před použitím rozpouštějí nebo dispergují ve sterilní vodě nebo v jiných sterilních injekčních médiích.

Pevné lékové formy pro orální podání zahrnují tobolky, tablety, pilulky, prášky a granule. V případě pevných lékových forem se účinná sloučenina smísí s nejméně jednou inertní, farmaceuticky přijatelnou přísadou nebo nosičem, jako je citran sodný nebo hydrogenfosforečnan vápenatý a/nebo a) plniva nebo nastavovací přísady jako jsou škroby, laktosa,

sacharosa, glukosa, mannitol, a kyselina křemičitá, b) pojiva jako je například karboxymethylcelulosa, alginaty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharosa a arabská guma, c) zvlhčující prostředky jako glycerol, d) prostředky ovlivňující rozpadavost jako je agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, některé silikáty a uhličitan sodný, e) prostředky zpomalující rozpouštění jako je parafin, f) prostředky urychlující absorpci jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny, g) smáčecí prostředky jako je například cetylalkohol a glycerol-monostearat, h) absorbenty, jako je kaolinová a bentonitová hlínka, a i) kluzné prostředky jako je talek, stearan vápenatý, stearan hořečnatý, tuhé polyethylenglykoly, laurylsíran sodný, a jejich směsi. V případě tobolek, tablet a pilulek mohou uvedené lékové formy obsahovat tlumící přísady.

Tuhé kompozice podobného typu lze také použít ve formě náplní měkkých a tvrdých želatinových tobolek s použitím přísad jako je laktosa nebo mléčný cukr také s použitím polyethylenglykolů o vysoké molekulové hmotnosti a podobných prostředků.

Pevné lékové formy jako jsou tablety, dražé, pilulky a granule, lze připravit ve formách opatřených vhodnými potahy a vrstvami jako jsou enterosolventní potahy a další potahy známé v oboru farmaceutické technologie. Tyto formy mohou obsahovat prostředky nepropouštějící světlo a mohou být ve formách, ze kterých se účinná složka (složky) uvolňují pouze nebo především v určité části gastrointestinálního traktu, případně s oddáleným uvolňováním. Příklady vhodných nosných kompozic které lze v těchto případech použít zahrnují polymerní substance a vosky.

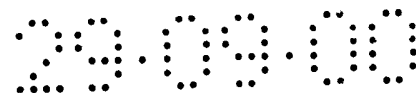
Účinné sloučeniny je také možné mikrozapouzdřit, a je-li to vhodné, s jednou nebo s více výše uvedenými přísadami.

Tekuté lékové formy pro orální podání zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, sirupy a tinktury. Kromě účinných sloučenin mohou tekuté lékové formy obsahovat inertní ředidla obvykle užívaná v oboru, jako je například voda nebo další rozpouštědla, prostředky podporující rozpustnost a emulgátory jako je ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonat, ethylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavlníkový, podzemnicový, kukuřičný, klíčkový, olivový, ricinový a sesamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery sorbitanu s mastnými kyselinami, a jejich směsi.

Kromě inertních ředidel mohou uvedené orální kompozice obsahovat adjuvantní přísady jako jsou smáčecí prostředky, emulgátory, suspenzační prostředky, sladidla, prostředky korigující chuť a vůni, a parfumační prostředky.

Suspenze mohou kromě účinných sloučenin obsahovat suspenzační prostředky jako například ethoxylované isostearylalkoholy, polyoxyethylensorbitol a estery sorbitanu, mikrokrytalickou celulosu, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar a tragant, a jejich směsi.

- Kompozice pro rektální nebo vaginální podání jsou výhodně ve formě čípků, které se připravují smísením sloučenin podle vynálezu s vhodnými nedráždivými přísadami nebo nosiči jako je kakaové máslo, polyethylenglykol nebo čípkový vosk, které jsou při teplotě místnosti v tuhém stavu, ale při tělesné teplotě jsou tekuté, a tudíž v rektu nebo ve vaginální dutině tají a uvolňují účinnou sloučeninu.



Sloučeniny podle vynálezu je také možné podávat ve formě liposomů. Z oboru je známé, že liposomy jsou obecně odvozené od fosfolipidů nebo jiných lipidových substancí. Liposomy jsou tvořeny mono- nebo vícevrstevnými hydratovanými tekutými krystaly, dipsergovanými ve vodném médiu. Lze použít každý netoxický, fyziologicky přijatelný a metabolizovatelný lipid, který je schopen liposomy tvořit. Kompozice podle vynálezu v liposomové formě mohou obsahovat kromě sloučeniny podle vynálezu také stabilizátory, konzervační prostředky, přísady a podobně. Výhodné lipidy jsou fosfolipidy a fosfatidylcholin (lecitiny), jak přirozeného tak syntetického původu.

Způsoby přípravy liposomů jsou v oboru známé. Viz například Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), str. 33 a další.

Lékové formy pro topické podání sloučeniny podle vynálezu zahrnují prášky, spreje, masti a inhalační přípravky. Účinná sloučenina se smísí za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem podle potřeby s konzervačními prostředky, pufrů nebo hnacími plyny. Rozumí se také, že vynález zahrnuje oftalmické přípravky, jako oční masti, prášky a roztoky.

Skutečný obsah účinných složek ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu může být různý, tak aby se docílil takový obsah účinné sloučeniny (sloučenin), který je účinný k dosažení požadované terapeutické odezvy daného pacienta, v daných kompozicích a pro daný způsob podání. Zvolená dávková hladina závisí na účinnosti dané sloučeniny, na způsobu podání, závažnosti stavu určeného k léčení, a stavu a předchozím způsobu léčby daného pacienta. Nicméně podle dosavadních zkušeností v oboru se začíná s dávkami nižšími než jsou dávky potřebné pro dosažení požadovaného terapeutického

účinku a postupně se dávky zvyšují dokud se nedocílí požadovaného terapeutického účinku.

Obecně jsou uvedené dávky v rozmezí asi 1 až asi 50, výhodněji asi 5 až 20 mg účinné sloučeniny na kilogram tělesné hmotnosti a den při orálním podání pacientovi patřícího mezi savce. Je-li to zapotřebí, lze účinnou denní dávku rozdělit z hlediska podávání na více dávek, například na dvě až čtyři samostatné denně podávané dávky.

Použité zkratky

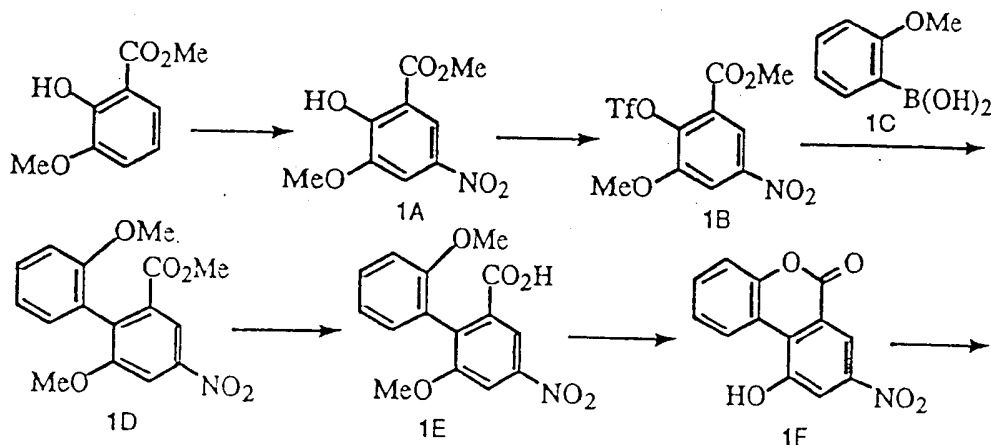
V následujícím popisu schémat a v příkladech jsou použity následující zkratky: BF_3OET_2 pro fluorid boritý-diethyletherat; DMF pro N,N-dimethylformamid; DMSO pro dimethylsulfoxid; a THF pro tetrahydrofuran.

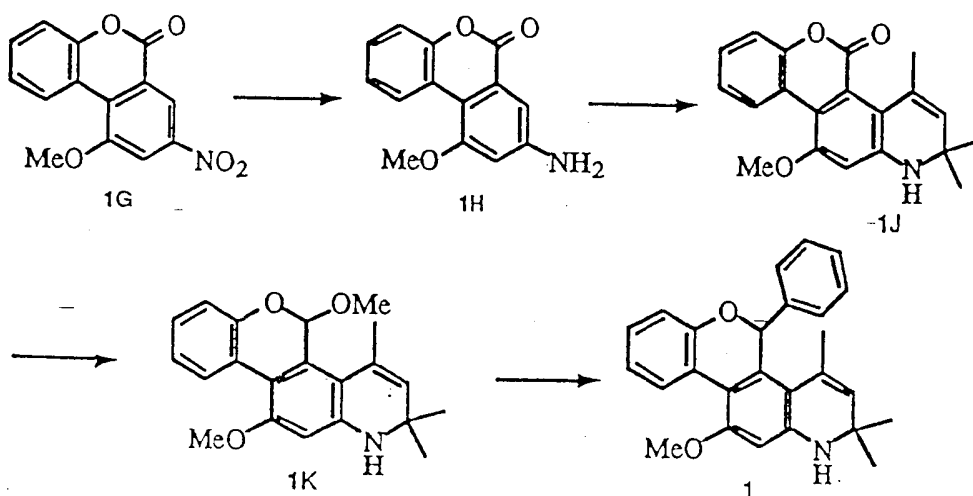
Způsoby syntézy

Sloučeniny a způsoby podle vynálezu budou zřejmější z následujících schémat syntézy, která znázorňují možné způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu.

Syntézy sloučenin podle vynálezu jsou znázorněné na schématech 1 a 2.

Schéma 1

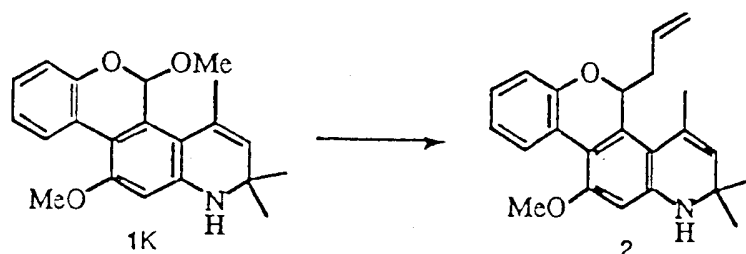




Podle schématu 1, se methyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoat (isovanilin) nitruje dusitanem sodným v přítomnosti kyseliny jako je kyselina trifluoroctová na fenol 1A. Sloučenina 1A se pak převede na triflát 1B pomocí činidel jako je anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové. Potom se pomocí výměnných substrátů lithium/halogen jako je 2-bromanisol s organolithnými činidly jako je butyllithium a následným zpracováním získaného aniontu s trialkylboratem jako je trimethyl- nebo triisopropylborat a hydrolýzou se silnou kyselinou jako je 2 M HCl získá derivát kyseliny borité 1C. Kondenzací sloučeniny 1B se sloučeninou 1C v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je tetrakis(trifenylfosfin)-palladium (0) nebo dichlorbis(trifenylfosfin)palladium(II) se získá bifenyl 1D. Zmýdelněním sloučeniny 1D s bází jako je hydroxid lithný, sodný nebo draselný se získá karboxylová kyselina 1E. Konverze sloučeniny 1E na lakton 1F se provede Lewisovými kyselinami jako je BBr_3 . Zpracováním sloučeniny 1F s nenukleofilní bází jako je Cs_2CO_3 a alkylací získaného fenolu

činnidly jako je dimethylsulfat nebo methyljodid se získá alkylarylether 1G. Redukcí nitroskupiny ve sloučenině 1G plynným vodíkem v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je 10% palladium na uhlíku se získá anilin 1H. Konverze sloučeniny 1H na 1J se provede cyklizační reakcí podle Skraupa. Potom se sloučenina 1J převede na methylacetal 1K dvoustupňovým způsobem spočívajícím v konverzi sloučeniny 1J na její hemiacetal pomocí činidel jako je diisobutylaluminiumhydrid a s následnou kyselé katalyzovanou etherifikací hemiacetalu kyselinou, jako je monohydrát kyseliny p-toluensulfonové. Sloučeninu 1J lze rovněž postupně zpracovat s Lewisovými kyselinami jako je $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a organomagnesiumchloridy, bromidy nebo jodidy jako je fenylmagnesiumbromid, a připravit tak sloučeniny popsané v příkladu 1.

Schéma 2



Acetal 1K je také možné zpracovat s nukleofilními činidly jako je allyltrimethylsilan v přítomnosti Lewisových kyselin jako fluorid boritý-diethyletherat, a získají se tak sloučeniny uvedené v příkladu 2.

Sloučeniny a způsoby podle vynálezu budou zřejmější z následujících příkladů, které však jsou určeny pouze pro další objasnění vynálezu a žádným způsobem neomezují rozsah vynálezu, který je vymezený připojenými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2,5-dihydro-11-methoxy-5-fenyl-2,2,4-trimethyl-1H-[1]-
-benzopyrano[3,4]chinolin

Příklad 1A

Roztok methyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoátu (20,0 g, 110 mmol) v kyselině trifluoroctové (150 ml) se při 0 °C zpracuje s roztokem dusitanu sodného (10,2 g, 121 mmol) ve vodě (70 ml), během 45 minut, potom se směs míchá 30 minut při 0 °C a pak se vlije na led (450 ml) Sraženina se oddělí filtrací, promyje se chladnou vodou a vysušením ve vakuu se získá požadovaný produkt.

MS (DCI/NH₃) m/z 245 (M+NH₄)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,73 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,01 (s, 3H).

Příklad 1B

Sloučenina podle příkladu 1A (5,74 g, 25,3 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se při -40 °C zpracuje přes přidávací nálevku a během 30 minut s diisopropylethylaminem (13,2 ml, 75,9 mmol) a s čerstvě předestilovaným anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové (10,0 g, 35,4 mmol) a směs se míchá po dobu 15 minut při -40 °C, za kterou výchozí fenol zreaguje, směs se zalije vodou (30 ml), míchá se při 23 °C dokud nevznikne homogenní dvoufázový roztok, a pak se směs zpracuje s dichlormethanem (65 ml). Organický extrakt se pak postupně promyje 5% kyselinou chlorovodíkovou, solným roztokem a nasyceným NaHCO₃, vysuší se (Na₂SO₄), zfiltruje se, a zahustí

se. Rekrystalizací z horkých hexanů se získá požadovaná sloučenina. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií pomocí směsi 15 % ethylacetat/hexany a získá se tak požadovaná sloučenina, kterou lze uchovávat bez omezení v atmosféře dusíku při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ aniž by byl patrný detegovatelný rozklad.

T.t. $84-86\text{ }^{\circ}\text{C}$;

MS (DCI/ NH_3) m/z 377 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (s, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162,4, 152,6, 146,6, 141,4, 126,4, 120,6, 118,1, 111,1, 57,1, 53,2;

Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_8\text{S}$: C 33,43; H 2,24; N 3,89. Nalezeno: C 33,69; H 2,27; N 3,81.

Příklad 1C

Roztok 2-bromanisolu (31,6 g, 169 mmol) v THF (320 ml) se při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zpracuje s butyllithiem (74,3 ml roztoku 2,5 M v hexanech, 186 mmol) během 30 minut, míchá se 30 minut při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, zpracuje se s triisopropylboratem (48,7 ml, 211 mmol) v diethyletheru (20 ml) během 45 minut, míchá se při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 minut, potom se míchá 2 hodiny při $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, vlije se na směs ledu (150 ml), 3 M HCl (150 ml), a ethylacetatu (600 ml) a pak se směs intenzivně míchá, dokud se nevytvoří homogenní dvoufázový roztok (pH 2). Vrstvy se rozdělí, organická vrstva se vysuší (Na_2SO_4), zfiltruje se, zahustí se, znovu se zfiltruje a promytím hexany (2 x 30 ml) se získá požadovaná sloučenina. (Poznámka: pomalý přídavek triisopropylboratu je důležitý pro zabránění tvorbě vedlejších produktů vyplývajících z nadbytku organolithia. Kyselina boritá se vysuší krátce ve vakuu (30 minut) a pak se uchovává pod dusíkem až do použití).

MS (DCI/NH₃) m/z 170 (M+NH₄)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (s, 2H), 7,57 (dd, J=7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J=7,9, 7,4, 1,4 Hz, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 3,81 (s, 3H).

Příklad 1D

Mechanicky míchaná směs sloučeniny podle příkladu 1B (7,22 g, 20,1 mmol), sloučeniny podle příkladu 1C (1,98 g, 13,1 mmol, 0,65 ekv.) a fosforečnanu draselného (8,53 g, 40,2 mmol) se postupně zpracuje s bezvodým dioxanem (85 ml) a s tetrakis(trifenylfosfin)palladiovým (0) katalyzátorem (1,13 g, 1,00 mmol) a směs se zahřívá 18 hodin při teplotě zpětného toku, přičemž v intervalu 6 a 12 hodiny se směs zpracuje se 2 podíly sloučeniny podle příkladu 1C (každý podíl má hmotnost 1,98 g), potom se směs ochladí na 23 °C a rozdělí se mezi ethylacetat (300 ml) a vodu (100 ml). Organická vrstva se promyje 10% NaOH (50 ml) a solným roztokem (50 ml), vysuší se (Na₂SO₄), zfiltruje se a zahustí se. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií s použitím směsi 20 % ethylacetatu/hexany a získá se tak požadovaná sloučenina.

T.t. 137,5-140 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 335 (M+NH₄)⁺ a 318 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,39 ddd, J=8,4, 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (td, J=7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (s, 3H);

Analýza: vypočteno pro C₁₆H₁₅NO₆: C 60,56; H 4,76; N 4,41.
Nalezeno: C 60,64; H 4,51; N 4,39.

Příklad 1E

Roztok sloučeniny podle příkladu 1D (2,08 g, 6,55 mmol) v THF (10 ml) se zpracuje při 23 °C s methanolem (10 ml) a s 20% KOH, míchá se při 23 °C 6 hodin, zředí se ethylacetatem (30 ml) a vodou (20 ml) a směs se rozdělí. Organický extrakt se extrahuje vodou (10 ml) a spojené vodné podíly se ochladí v ledově chladné vodě, okyselí se na pH 2 zpracováním po kapkách s 6 M HCl, a promyjí se chladnou vodou (10 ml). Zbytek se vysuší ve vakuu a získá se tak požadovaná sloučenina.

MS (DCI/NH₃) m/z 321 (M+NH₄)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,01 (br s, 1H), 8,12 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J=8,4, 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,97 (td, J=7,5, 1,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

Příklad 1F

Sloučenina podle příkladu 1E (2,96 g, 9,75 mmol) v bezvodém dichlormethanu (50 ml) se při -78 °C zpracuje bromidem boritým (5,53 ml, 58,5 mmol, 6 ekv.), směs se ohřeje na 23 °C přičemž veškerý bromid boritý přejde do roztoku za tvorby tmavého červeně-oranžového homogenního roztoku, potom se roztok znovu ochladí na -78 °C a reakce se přeruší přidávkem bezvodého methanolu (15 ml). Po dvou hodinách míchání při -78 °C se chladicí lázeň odstraní, reakční směs se zahustí aby se odstranil trimethylborat vzniklý během přidávku methanolu. Zbytek se zpracuje s dichlormethanem (30 ml) a s methanolem (3 ml), ochladí se na 0 °C, a filtrací se získá požadovaná sloučenina. Zahuštěním filtrátu se získá druhý podíl požadované sloučeniny.

T.t.>270 °C

MS (DCI/NH₃) m/z 275 (M+NH₄)⁺;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 9,00 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J=7,6$, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H).

Příklad 1G

Roztok sloučeniny podle příkladu 1F (279 mg, 1,08 mmol) a bezvodý uhličitan cesný (495 mg, 1,52 mmol) v suchém DMF (5 ml) se po kapkách při 23 °C zpracuje s methyljodidem (95 ml, 1,5 mmol), reakční směs se míchá 2,5 hodiny při 23 °C, zředí se vodou (3 ml) a směsí ethylacetat/hexan 1:1 (20 ml) a míchá se 15 minut. Tuhé podíly vzniklé na rozhraní této dvoufázové směsi se odfiltrují, promyjí se vodou (3 ml) a vysušením ve vakuu se získá požadovaná sloučenina.

T.t.250->253 °C

MS (DCI/ NH_3) m/z 289 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (dd, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,59 (ddd, $J=7,9$, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=7,7$, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J=7,7$, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H).

Příklad 1H

Roztok sloučeniny připravené způsobem podle příkladu 1G (241 mg, 0,888 mmol) v suchém dioxanu (7 ml) se při 23 °C zpracuje s 10% palladiem na uhlíku (25 mg). Refluxový chladič je v tomto uspořádání připojený k reakční nádobě třicestným adaptérem s připojeným balonem naplněným vodíkem. Roztok se zahřeje na 60 °C, provedou se tři cykly bublání/plnění vodíkem, provede se hydrogenace při atmosférickém tlaku po dobu 24 hodin, reakční směs se za horka zfiltruje přes Celite[®] a

promyje se dalším podílem horkého THF (2 x 20 ml). Zahuštěním filtrátu se získá požadovaná sloučenina.

T.t. 230-235 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 259 (M+NH₄)⁺, 242 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (dd, J=7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,13 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,99 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H).

Příklad 1J

Roztok sloučeniny podle příkladu 1H (202 mg, 0,837 mmol), aceton (čistoty pro HPLC, 30 ml), a jod (70 mg, 0,276 mmol) se těsně uzavřou v ACE skleněné vysokotlaké nádobě (250 ml), nádobka se umístí do předem vyhřáté olejové lázně (105 °C) a reakční směs se míchá 10 hodin při 105 °C, potom se ochladí na 23 °C, a reakční směs se zahustí. Získaný hnědý olej se přečistí rychlou chromatografií směsí 5 %-10 %-30 % ethylacetatu/hexany) a získá se tak požadovaná sloučenina.

T.t. 229-231 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 339 (M+NH₄)⁺, 322 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (dd, J=8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (td, J=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,95 (br s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,36 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,22 (s, 6H);

Analýza: vypočteno pro C₂₀H₁₉NO₃: C 74,75; H 5,96; N 4,36.
Nalezeno: C 74,71; H 5,92; N 4,40.

Příklad 1K

Roztok sloučeniny podle příkladu 1J (340 mg, 1,06 mmol) v bezvodém dichlormethanu (10 ml) se po kapkách zpracuje během

20 minut při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ s diisobutylaluminiumhydridem (2,22 ml 1,0 M roztoku v toluenu, 2,22 mmol), a potom se míchá 1 hodinu při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kdy TLC analýza reakční směsi (po přerušení reakce nasyceným NH_4Cl) indikuje téměř kompletní konverzi na požadovaný laktol a malé množství diolu vzniklého další redukcí laktonu. Pak se roztok přelije nasyceným vínanem sodno-draselným (roztok Rochellovi soli, 5 ml), ohřeje se na teplotu místnosti, zalije se ethylacetatem (25 ml) a dalším nasyceným vínanem sodno-draselným (10 ml) a směs se intenzivně promíchává až vznikne homogenní dvoufázový roztok. Pak se vrstvy oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem (2 x 10 ml). Organické vrstvy se spojí, promyjí se solným roztokem (10 ml), vysuší se (Na_2SO_4), zfiltrují se a zahuštěním se získá surový laktol.

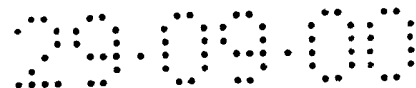
Surový laktol se suspenduje při $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ v methanolu (20 ml) zpracuje se s monohydratem kyseliny p-toluensulfonové (35 mg, 10 % hmotn./hmotn.), směs se míchá 1 hodinu, ohřeje se na $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, vlije se do nasyceného NaHCO_3 (20 ml) a extrahuje se ethylacetatem (2 x 45 ml). Extrakty se promyjí solným roztokem (10 ml), (Na_2SO_4), zfiltrují se a zahustí se. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií s použitím 30 % hexanů/dichlormethanu a získá se tak požadovaná sloučenina.

MS (DCI/ NH_3) m/z 306 ($\text{M}-\text{OCH}_3$)⁺;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (dd, $J=8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,16-6,96 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,38 (br s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

Příklad 1L

2,5-dihydro-11-methoxy-5-fenyl-2,2,4-trimethyl-1H-[1]-benzopyrano[3,4-f]chinolin



Roztok sloučeniny podle příkladu 1K (94 mg, 0,278 mmol) v dichlorethanu (12 ml) se při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ zpracuje s čerstvě predestilovaným BF_3OEt_2 (96 ml, 0,780 mmol), reakční směs se míchá 5 minut při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom se po kapkách zpracuje s fenylmagnesiumbromidem (279 ml 3,0 M roztoku) v diethyletheru (0,834 mmol), míchá se 30 minut při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, vlije se do nasyceného NaHCO_3 (10 ml) a extrahuje se ethylacetatem (2 x 25 ml). Extrakt se promyje solným roztokem (5 ml), vysuší se (Na_2SO_4), zfiltruje se a zahustí se. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií s použitím toluenu, čímž se získá požadovaná sloučenina.

MS (DCI/ NH_3) m/z 384 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

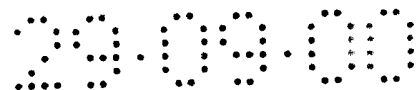
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (dd, $J=7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,23-7,13 (m, 5H), 6,90 (td, $J=7,7, 1,2$ Hz, 1H), 6,83-6,72 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,34 (br s, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H);

HRMS (FAB/NBA), pro $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ M^+ vypočteno: 383.1885; nalezeno: 383.1875;

Příklad 2

2,5-dihydro-11-methoxy-5-(2-propenyl)-2,2,4-trimethyl-1H-[1]-benzopyrano[3,4-f]chinolin

Roztok sloučeniny podle příkladu 1K (102 mg, 0,302 mmol) a trimethylallylsilanu (288 ml, 1,81 mmol) v dichlormethanu (6 ml) se zpracuje při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ s čerstvě predestilovaným BF_3OEt_2 (112 ml, 0,907 mmol), ohřeje se se na $23\text{ }^{\circ}\text{C}$, míchá se 1,5 hodiny, potom se vlije do nasyceného NaHCO_3 (5 ml) a extrahuje se ethylacetatem (2 x 20 ml). Extrakt se promyje solným roztokem (3 ml), vysuší se (Na_2SO_4), zfiltruje se a zahustí se. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií s použitím 100%



toluenu a získá se tak požadovaná sloučenina.

T.t. 84-86 °C;

MS (DCI/NH₃) m/z 348 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (dd, J=7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,08 (td, J=7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,95 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,88-5,73 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,06-4,94 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,13 (s, 3H);

Analýza: vypočteno pro C₂₃H₂₅NO: C 79,51; H 7,25; N 4,03.
Nalezeno: C 74,98; H 7,18; N 3,97.

Příklad 3

2,5-dihydro-11-methoxy-5-(3,5-dichlofenyl)-2,2,4-trimethyl-1H-[1]benzopyranc-[3,4-f]chinolin

Směs hořčikovými hoblin (194 mg, 8,00 mmol) a 1-brom-3,5-dichlorbenzenu (1,81 g, 8,00 mmol) a diethyletheru (10 ml) se zpracuje se stopovým množstvím jodu a míchá se za teploty mírného zpětného toku 2 hodiny, kdy veškerý hořčík zreaguje. Tento roztok Grignardova činidla se uchovává pod dusíkem a ihned se zpracuje se sloučeninou podle příkladu 1K způsobem podle příkladu 11 a získá se tak požadovaná sloučenina.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (dd, J=7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,13 (dd, J=7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,00-6,78 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,47 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,18 (s, 3H);

HRMS (FAB/NBA), pro C₂₆H₂₃Cl₂NO₂ M⁺ vypočteno: 451.1106;
nalezeno: 451.1117.

Příklad 4

2,3,5-trihydro-11-methoxy-5-(3,5-dichlorfenyl)-2,2,4-
-dimethyl-4-methylen-1H-[1]benzopyrano[3,4-f]chinolin

Sloučenina podle příkladu 1K a 3,5-dichlorfenylmagnesium-
bromid se zpracují způsobem podle příkladů 1L a 3 za získání
titulní sloučeniny.

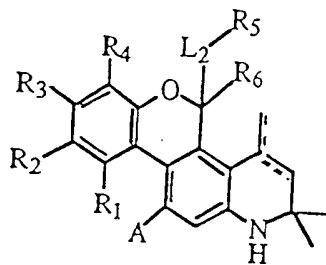
MS(DCI/NH₃) m/z 452 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (dd, J=7,7, 1,2 Hz, 1H),
7,50-7,42 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,01-6,77 (m, 4H), 6,70
(br s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,79 (br s, 1H), 1,82
(s, 3H), 2,38-2,11 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,18 (s, 3H);

HRMS (FAB/NBA), pro C₂₆H₂₃Cl₂NO₂ M⁺ vypočteno: 451.1106;
nalezeno: 451.1098.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1) Sloučenina obecného vzorce I



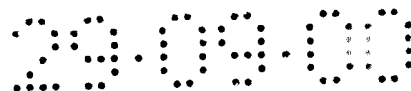
I,

nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí nebo jejích proléčiv, kde

symbol ---- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu s výhradou, že žádné dvě dvojně vazby nejsou v sousedních polohách;

A znamená $-L_1-R_A$, kde L_1 znamená skupinu ze skupiny zahrnující:

- 1) kovalentní vazbu
- 2) $-O-$,
- 3) $-S(O)_t-$ kde t znamená 0, 1, nebo 2,
- 4) $-C(X)-$,
- 5) $-NR_7-$, kde R_7 znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 - a) vodík,
 - b) aryl,
 - c) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - d) alkanoyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - e) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,



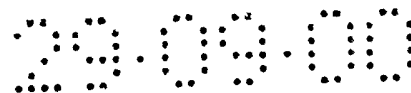
- f) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku a je substituovaná 1 nebo 2 arylovými skupinami,
 - g) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - h) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující aryl nebo cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - i) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku dvojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
 - j) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku trojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
- 6) $-NR_8C(X)NR_9-$ kde X znamená O nebo S a R_8 a R_9 nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující
- a) vodík
 - b) aryl
 - c) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - d) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - e) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný 1 nebo 2 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující aryl nebo cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - f) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku dvojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
 - g) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku trojně vazby není přímo připojený k atomu dusíku,
- 7) $-X'C(X)-$, kde X má význam popsany výše a X' znamená O nebo S,

- 8) $-C(X)X'-$,
- 9) $-X'C(X)X''$, kde X a X' mají výše uvedený význam a X'' znamená O nebo S, s výhradou, že jestliže X znamená O tak nejméně jeden z X' nebo X'' znamená O,
- 10) $-NR_8C(X)-$,
- 11) $-C(X)NR_8-$,
- 12) $-NR_8C(X)X'-$,
- 13) $-X'C(X)NR_8-$,
- 14) $-SO_2NR_8-$,
- 15) $-NR_8SO_2-$, a
- 16) $-NR_8SO_2NR_9-$,

kde skupiny (6)-(16) jsou znázorněné tak, že pravými konci se připojují k R_A a

R_A znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) $-OH$,
- 2) $-OG$, kde G znamená chránicí skupinu $-OH$ skupiny,
- 3) $-SH$,
- 4) $-CN$,
- 5) halogen,
- 6) halogeralkozy o jednu až dvanácti atomech uhlíku,
- 7) perflucralkozy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 8) $-CHO$,
- 9) $-NR_7R_7'$, kde R_7 má výše uvedený význam a R_7' znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 - a) vodík,
 - b) aryl,
 - c) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - d) alkanoyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - e) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,



- f) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku a je substituovaná 1 nebo 2 arylovými skupinami,
- g) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- h) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které znamenají arylovou nebo cykloalkylovou skupinu o třech až dvanácti atomech uhlíku,
- i) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku s výhradou, že atom uhlíku dvojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
- j) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku s výhradou, že atom uhlíku trojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
- 10) $-C(X)NR_8R_9$,
- 11) $-OSO_2R_{11}$, kde R_{11} znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 - a) aryl,
 - b) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - c) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - d) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný 1, 2, 3, nebo 4 atomy halogenu, a
 - e) perfluoralkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,

s výhradou, že jestliže R_A znamená (1)-(11), L_1 znamená kovalentní vazbu,

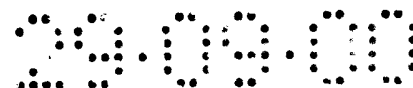
- 12) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 13) alkenyl o dvou až dvanácti atomech uhlíku s výhradou, že atom uhlíku dvojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k L_1 pokud L_1 má jiný význam než kovalentní vazbu,
- 14) alkinyl o dvou až dvanácti atomech uhlíku s výhradou, že atom uhlíku trojně vazby uhlík-uhlík není přímo

připojený k L_1 pokud L_1 má jiný význam než kovalentní vazbu,

kde skupiny (12), (13) a (14) mohou být případně substituované 1, 2, nebo 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující

- a) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- b) $-CH_2-$, s výhradou, že dvě $-OH$ skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- c) $-SH$, s výhradou, že dvě $-SH$ skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- d) $-Cl$,
- e) halogen,
- f) $-CHO$,
- g) $-NO_2$,
- h) halogenalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- i) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- j) $-NR_7R_{7'}$,
- k) $=NNR_7R_{7'}$,
- l) $-NR_7NR_{7'}R_{7''}$, kde R_7 a $R_{7'}$ mají výše uvedený význam a $R_{7''}$ znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 - i) vodík,
 - ii) aryl,
 - iii) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech
 - iv) alkanoyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - v) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - vi) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku a je substituovaná 1 nebo 2 arylovými skupinami,
 - vii) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,

- viii) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, substituovaný 1 nebo 2 skupinami nezávisle zvolenými ze zahrnující aryl nebo cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - ix) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že dvojná vazba uhlík-uhlík není přímo připojená k atomu dusíku, a
 - x) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že trojná vazba uhlík-uhlík není přímo připojená k atomu dusíku,
 - m) $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, kde R_{10} znamená skupinu ze skupiny zahrnující
 - i) aryl,
 - ii) aryl substituovaný 1, 2, nebo 3 alkylovými skupinami obsahujícími jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - iii) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - iv) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, a
 - v) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný arylovou nebo cykloalkylovou skupinou o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - n) $-\text{C}(\text{X})\text{NR}_8\text{R}_9$,
 - o) $=\text{N}-\text{OR}_{10}$,
 - p) $=\text{NR}_{10}$,
 - q) $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}_{10}$,
 - r) $-\text{X}'\text{C}(\text{X})\text{R}_{10}$,
 - s) $(=\text{X})$, a
 - t) $-\text{OSO}_2\text{R}_{11}$,
- 15) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
- 16) cykloalkenyl o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku vazby uhlík-uhlík není



přímo připojený k L_1 , jestliže L_1 má jiný význam než kovalentní vazbu,

kde skupiny (15) a (16) mohou být případně substituované 1, 2, 3, nebo 4 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující

- a) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - b) aryl,
 - c) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - d) halogen, a
 - e) $-OH$, s výhradou, že dvě $-OH$ skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- 17) perfluoralkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
18) aryl, a
19) heterocyklus,

kde skupiny (18) a (19) mohou být případně substituované 1, 2, 3, 4, nebo 5 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující

- a) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- b) alkanoyloxy, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
- c) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
- d) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- e) halogen,
- f) $-OH$, s výhradou, že dvě skupiny $-OH$ nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- g) thioalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- h) perfluoralkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- i) $-NR_7R_7$,

- j) $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$,
- k) $-\text{CSO}_2\text{R}_{11}$, a
- l) $(=\text{X})$;

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 nezávisle znamenají vodík nebo A; nebo

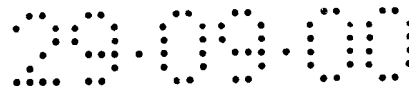
R_1 a R_2 společně znamenají $-\text{X}^*-\text{Y}^*-\text{Z}^*-$, kde X^* znamená $-\text{O}-$ nebo $-\text{CH}_2-$, Y^* znamená $-\text{C}(\text{O})-$ nebo $-(\text{C}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13}))_{\text{v}}-$, kde R_{12} a R_{13} nezávisle znamenají vodík nebo alkylovou skupinu o jednom až dvanácti atomech uhlíku, a v znamená 1, 2, nebo 3, a Z^* znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{\text{t}}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}_7-$, $-\text{NR}_7-$, a $-\text{O}-$;

L_2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) kovalentní vazbu,
- 2) alkylen o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 3) alkylen o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovanou 1 nebo skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující
 - a) spiroalkyl o třech až osmi atomech uhlíku,
 - b) spiroalkenyl o pěti nebo osmi atomech uhlíku,
 - c) oxo,
 - d) halogen, a
 - e) $-\text{OH}$, s výhradou, že dvě skupiny $-\text{OH}$ nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- 4) alkynilen o dvou až dvanácti atomech uhlíku,
- 5) $-\text{NR}_7-$,
- 6) $-\text{C}(\text{X})-$
- 7) $-\text{O}-$, a
- 8) $-\text{S}(\text{O})_{\text{t}}-$; a

R_5 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) halogen,



- 2) $-C(=NR_7)OR_{10}$,
- 3) $-CN$, s výhradou, že jestliže R_5 znamená (1), (2) nebo (3), L_2 znamená kovalentní vazbu,
- 4) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 5) alkinyl o dvou až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku trojné vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k L_3 pokud L_3 má jiný význam než kovalentní vazbu,
- 6) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
- 7) heterocyklus,
- 8) aryl

kde skupiny (4)-(8) mohou být případně substituované 1, 2, 3, 4, nebo 5 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující

- a) $-OH$, s výhradou, že dvě $-OH$ skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- b) $-SH$, s výhradou, že dvě $-SH$ skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku,
- c) $-CN$,
- d) halogen,
- e) $-CHO$,
- f) $-NO_2$,
- g) halogenalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- h) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- i) $-NR_8R_9$, kde R_8 a R_9 znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující
 - i) vodík,
 - ii) alkanoyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - iii) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje

- jeden až dvanáct atomů uhlíku,
- iv) alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku a je substituovaná jednou nebo dvěma fenylovými skupinami,
 - v) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - vi) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - vii) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný 1, 2, nebo 3 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku, cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, a aryl,
 - viii) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku dvojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
 - ix) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku trojně vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k atomu dusíku,
 - x) aryl,
 - xi) aryl substituovaný 1, 2, 3, 4, nebo 5 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující
 - alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - alkanoyloxy, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - alkoxykarbonyl, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
 - alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - halogen,

-OH, s výhradou, že dvě -OH skupiny
nemohou být připojeny ke stejnému atomu
uhlíku,
thioalkoxy o jednom až dvanácti atomech
uhlíku,
perfluoralkyl o jednom až dvanácti atomech
uhlíku,
-NR₇R_{7'},
-CO₂R₁₀,
-OSO₂R₁₁, a
(=X), nebo

R₈ a R₉ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou
připojené tvoří kruh zvolený ze skupiny zahrnující

- i) aziridin,
- ii) azetidín,
- iii) pyrrolidin,
- iv) piperidin,
- v) pyrazin,
- vi) morfolin,
- vii) thiomorfolin, a
- viii) thiomorfolinsulfon,

kde (i)-(viii) mohou být případně substituované
1, 2, nebo 3 alkylovými skupinami o jednom až
dvanácti atomech uhlíku,

- j) =NNR₈R₉,
- k) -NR₇NR₈R₉,
- l) -CO₂R₈,
- m) -C(X)NR₈R₉,
- n) =N-OR₈,
- o) =NR₈,
- p) -S(O)_tR₁₀,

- q) $-X'C(X)R_8$,
- r) $(=X)$,
- s) $-O-(CH_2)_q-Z-R_{10}$, kde R_{10} má význam uvedený výše, q znamená 1, 2, nebo 3, a Z znamená O nebo $-S(O)_t-$,
- t) $-OC(X)NR_8R_9$,
- u) $-OSO_2R_{11}$,
- v) alkanoyloxy, kde alkylová skupina obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
- w) $-L_B R_{30}$, kde L_B znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující
- i) kovalentní vazbu,
 - ii) $-O-$,
 - iii) $-S(O)_t$, a
 - iv) $-C(X)-$ a

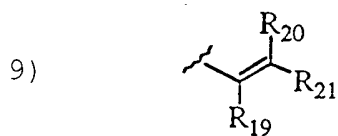
R_{30} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- i) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- ii) alkenyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku dvojné vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k L_B pokud L_B má jiný význam než kovalentní vazbu,
- iii) alkinyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, s výhradou, že atom uhlíku dvojné vazby uhlík-uhlík není přímo připojený k L_B pokud L_B má jiný význam než kovalentní vazbu,

kde (i), (ii), a (iii) mohou být případně substituované skupinou ze skupiny zahrnující cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, $-OH$, s výhradou, že dvě $-OH$ skupiny nemohou být připojené ke stejnému atomu uhlíku, aryl, a

heterocyklus,

- iv) aryl,
- v) aryl substituovaný 1, 2, 3, 4, nebo 5 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující
- alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - halogen,
 - NO₂, a
 - OH, s výhradou, že dvě -OH skupiny nemohou být připojené na stejný uhlík,
- vi) heterocyklus, a
- vii) heterocyklus substituovaný 1, 2, 3, 4 nebo 5 skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující
- alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - halogen,
 - NO₂, a
 - OH, s výhradou, že dvě -OH skupiny nemohou být připojené na stejný atom uhlíku,
- x) -X'C(X)X''R₁₀,
- y) -C(=NR₇)OR₁₀, a
- z) -NR₇(X)NR₈R₉,



za předpokladu, že když R₅ znamená (9), L₃ má jiný význam než -NR₇ nebo -O-, a kde dvojná vazba uhlík-uhlík má konfiguraci Z nebo E a R₁₉, R₂₀ a R₂₁ znamená skupinu, pro každý substituent nezávisle zvolený ze skupiny zahrnující

- a) vodík,

- b) halogen,
- c) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku, a
- d) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku substituovaný skupinou ze skupiny zahrnující
- i) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - ii) $-OH$, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě skupiny $-OH$,
 - iii) $-SH$, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě $-SH$ skupiny,
 - iv) $-CN$,
 - v) halogen,
 - vi) $-CHO$,
 - vii) $-NO_2$,
 - viii) halogenalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - ix) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - x) $-NR_8R_9$,
 - xi) $=NNR_8R_9$,
 - xii) $-NR_7NR_8R_9$,
 - xiii) $-CO_2R_{10}$,
 - xiv) $-C(X)NR_8R_9$,
 - xv) $=N-OR_{10}$,
 - xvi) $=NR_{10}$,
 - xvii) $-S(O)_tR_{10}$,
 - xviii) $-X'C(X)R_{10}$,
 - xix) $(=X)$,
 - xx) $-O-(CH_2)_q-Z-R_{10}$,
 - xxi) $-OC(X)NR_8R_9$,
 - xxii) $-L_B R_{30}$,
 - xxiii) alkanoyloxy, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,

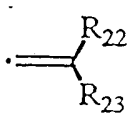
xxiv) $-\text{OSO}_2\text{R}_{11}$, a

xxv) $-\text{NR}_7(\text{X})\text{NR}_8\text{R}_9$, nebo

nebo R_{20} a R_{21} společně znamenají skupinu ze skupiny zahrnující

a) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,

b) cykloalkenyl o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku, a

c)  (allen), kde R_{22} a R_{23} nezávisle znamenají vodík nebo alkylovou skupinu o jednom až dvanácti atomech uhlíku, a

10) cykloalkenyl o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku, kde cykloalkenyllová skupina nebo kruh vytvořený společně s R_{20} a R_{21} mohou být případně substituované jednou nebo více skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující

a) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,

b) $-\text{OH}$, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě skupiny $-\text{OH}$,

c) $-\text{SH}$, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě $-\text{SH}$ skupiny,

d) $-\text{CN}$,

e) halogen,

f) $-\text{CHO}$,

g) $-\text{NO}_2$,

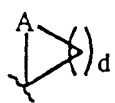
h) halogenalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,

i) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,

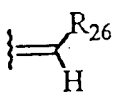
- j) $-NR_8'R_9'$,
- k) $=NNR_8'R_9'$,
- l) $-NR_7NR_8'R_9'$,
- m) $-CO_2R_{10}$,
- n) $-C(X)NR_8'R_9'$,
- o) $=N-OR_{10}$,
- p) $=NR_{10}$,
- q) $-S(O)_tR_{10}$,
- r) $-X'C(X)R_{10}$,
- s) $(=X)$,
- t) $-O-(CH_2)_q-Z-R_{10}$,
- u) $-OC(X)NR_8'R_9'$,
- v) $-L_B R_{30}$,
- w) alkanoyloxy, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
- x) $-OSO_2R_{11}$, a
- y) $-NR_7(X)NR_8'R_9'$;

R_6 znamená vodík nebo alkylovou skupinu o jednom až dvanácti atomech uhlíku; nebo

$-L_2-R_5$ a R_5 společně znamenají

- 1)  , kde d znamená 1, 2, 3, nebo 4, a A znamená skupinu ze skupiny zahrnující

- a) $-CH_2-$,
- b) $-O-$,
- c) $-S(O)_t$, a
- d) $-NR_7-$, nebo

- 2)  , kde dvojná vazba uhlík-uhlík může mít konfiguraci E nebo Z a R₂₆ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující
- a) aryl,
 - b) heterocyklus,
 - c) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - d) cykloalkyl o třech až dvanácti atomech uhlíku,
 - e) cykloalkenyl o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku,
 - a
 - f) cykloalkenyl o čtyřech až dvanácti atomech uhlíku, přičemž skupiny (a) až (f) mohou být případně substituované 1, 2, 3, 4, nebo 5 substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující
 - i) alkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - ii) -OH, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě skupiny -OH,
 - iii) -SH, s výhradou, že na stejný atom uhlíku nemohou být připojené dvě -SH skupiny,
 - iv) -CN,
 - v) halogen,
 - vi) -CHO,
 - vii) -NO₂,
 - viii) halogenalkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - ix) perfluoralkoxy o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
 - x) -NR₈R₉,
 - xi) =NNR₈R₉,
 - xii) -NR₇NR₈R₉,
 - xiii) -CO₂R₁₀,
 - xiv) -C(X)NR₈R₉,
 - xv) =N-OR₁₀,
 - xvi) =NR₁₀,

- xvii) $-S(O)_tR_{10}$,
- xviii) $-X'C(X)R_{10}$,
- xix) $(=X)$,
- xx) $-O-(CH_2)_q-Z-R_{10}$,
- xxi) $-OC(X)NR_8R_9$,
- xxii) $-L_B R_{30}$,
- xxiii) alkanoyloxy, kde alkylová část obsahuje jeden až dvanáct atomů uhlíku,
- xxiii) $-OSO_2R_{11}$, a
- xxiv) $-NR_7(X)NR_8R_9$.

2) Sloučenina podle nároku 1 ve které

A znamená $-L_1-R_A$, kde

L_1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) $-O-$
- 2) $-C(X)X'-$, kde X a X' znamenají O,
- 3) $-X'C(X)-$, kde X a X' znamenají O, a
- 4) $-X'C(X)X''-$, kde X, X', a X'' znamenají O a

R_A znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 2) alkenyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, a
- 3) alkinyl o třech až dvanácti atomech uhlíku, přičemž skupiny (1)-(3) mohou být případně substituované;

R_1 znamená vodík nebo $-L_1-R_A$, kde

L_1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) kovalentní vazbu,
- 2) $-O-$

- 3) $-C(X)X'-$, kde X a X' znamenají O,
- 4) $-X'C(X)$, kde X a X' znamenají O, a
- 5) $-X'C(X)X''-$, kde X, X', a X'' znamenají O, a

R_A znamená skupinu ze skupiny zahrnující

- 1) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 2) alkenyl o dvou až dvanácti atomech uhlíku,
- 3) alkinyl o dvou až dvanácti atomech uhlíku, přičemž skupiny (1) až (3) mohou být případně substituované,
- 4) $-OH$, a
- 5) $-NR_7R_7'$;

R_2 znamená vodík nebo $-L_1-R_A$, kde L_1 znamená $-O-$ a R_A znamená alkylovou skupinu o jednom až dvanácti atomech uhlíku;

R_3 a R_4 znamenají vodík;

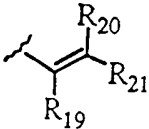
L_2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) kovalentní vazbu,
- 2) alkylen o jednom až dvanácti atomech uhlíku, a
- 3) $-NR_7-$;

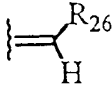
R_5 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující

- 1) halogen,
- 2) $-C(=NR_7)OR_{10}$,
- 3) $-CN$,
- 4) alkyl o jednom až dvanácti atomech uhlíku,
- 5) alkinyl o dvou až dvanácti atomech uhlíku,
- 6) heterocyklus,

7) aryl, a

8)  , přičemž skupiny (4)-(7) a substituenty popsané jako R₁₉, R₂₀ a R₂₁, jednotlivě nebo společně, mohou být případně substituované; a

R₆ znamená vodík; nebo

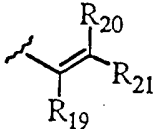
-L₂-R₅ a R₇ společně znamenají (=X) nebo  , kde substituenty popsané jako R₂₆ mohou být případně substituované.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde

A znamená -L₁-R_A, kde L₁ znamená O a R_A znamená alkylovou skupinu o jednom až dvanácti atomech uhlíku, která může být případně substituovaná;

R₁, R₂, R₃ a R₈ znamenají vodík;

L₂ znamená kovalentní vazbu nebo alkylenovou skupinu o jednom až dvanácti atomech uhlíku;

R₅ znamená arylovou skupinu nebo  , kde aryl a substituenty popsané jako R₁₉, R₂₀, a R₂₁, jednotlivě nebo společně mohou být případně substituované;

-R₆ znamená vodík; nebo

-L₂-R₅ a R₇ společně znamenají (=X).

4. Sloučenina podle nároku 3 zvolená ze skupiny zahrnující

2,5-dihydro-11-methoxy-5-fenyl-2,2,4-trimethyl-1H-[1]-
benzopyrano[3,4-f]chinolin,

2,5-dihydro-11-methoxy-5-(2-propenyl)-2,2,4-trimethyl-1H-
-[1]-benzopyrano[3,4-f]chinolin,

2,5-dihydro-11-methoxy-5-(3,5-dichlorfenyl)-2,2,4-
-trimethyl-1H-[1]-benzopyrano[3,4-f]chinolin, a

2,3,5-trihydro-11-methoxy-5-(3,5-dichlorfenyl)-2,2,4-
-dimethyl-4-methylen-1H-[1]-benzopyrano[3,4-f]chinolin.

5. Způsob selektivní modulace aktivačního, represivního, agonistického a antagonistického účinku na glukokortikoidní receptor savce, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1.

6. Způsob léčby zánětu a imunitních, autoimunitních a zánětlivých chorob savce, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1.