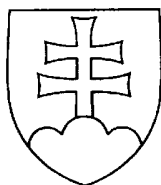


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **14. 2. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **2001-36293**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 2. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 4. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/JP02/01236**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/064581**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1000-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D311/70,
C07D311/72,
A61P 9/00**

(71) Prihlasovateľ: **Nissan Chemical Industries, Ltd., Chiyoda-ku, Tokyo, JAPONSKO;**

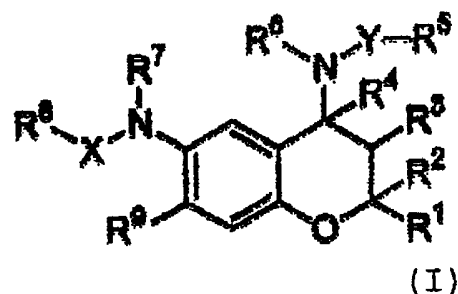
(72) Pôvodca: **Ohara Yoshio, Funabashi-shi, Chiba, JAPONSKO;
Ohrai Kazuhiko, Funabashi-shi, Chiba, JAPONSKO;
Yanagihara Kazufumi, Funabashi-shi, Chiba, JAPONSKO;
Shigeta Yukihiro, Funabashi-shi, Chiba, JAPONSKO;
Tsukagoshi Toru, Funabashi-shi, Chiba, JAPONSKO;
Yamashita Toru, Minamisaitama-gun, Saitama, JAPONSKO;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **4-aminobenzopyránové deriváty**

(57) Anotácia:

Sú opísané benzopyránové deriváty definované vzorcom (I), kde R^1 a R^2 reprezentuje každý nezávisle C_{1-6} alkylová skupina atď., R^3 reprezentuje hydroxylová skupina atď., R^4 reprezentuje vodíkový atóm atď., R^6 reprezentuje vodíkový atóm, R^7 reprezentuje vodíkový atóm atď., X chýba alebo reprezentuje C=O atď., R^8 reprezentuje vodíkový atóm, C_{1-6} alkylová skupina atď., R^9 reprezentuje vodíkový atóm alebo nitroskupina atď., kde R^9 reprezentuje nitroskupinu, Y reprezentuje C_{4-8} alkylénová skupina, $-(CH_2)_m-CR^{11}R^{12}-$, $-(CH_2)_n-$ alebo $-(CH_2)_0-O-(CH_2)_p-$, R^5 reprezentuje vodíkový atóm, aminoskupina, C_{1-6} alkoxy skupina, C_{1-6} alkyltio skupina, C_{1-6} alkylaminoskupina, C_{1-6} alkoxykarbonylaminoskupina atď., alebo ich farmaceuticky prijateľné soli. Tieto zlúčeniny sú užitočné ako antiarytmické látky.



4-aminobenzopyránové deriváty

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka benzopyránových derivátov majúcich účinok na predĺženie refraktérnej periódy, ktoré sú používané pri liečbe arytmií u cicavcov vrátane človeka.

Doterajší stav techniky

Ako benzopyránové deriváty sú známe 4-acylamino-benzopyránové deriváty, ktorých príklady uvádza spoločnosť Cromaklim (otvorená patentová prihláška Japanese Patent Application č. 58-67683). O týchto 4-acylamino-benzopyránových derivátoch, ktorých príklady uvádza spoločnosť Cromaklim, je známe, že otvárajú ATP senzitívne K^+ kanály a že sú účinné pri liečbe hypertenzie a astmy, ale neuvádza sa tu možnosť liečby arytmií v dôsledku predĺženia refraktérnej periódy.

V súčasnosti majú konvenčné antiarytmické látky majúce predlžujúci účinok na refraktérnu periódu ako hlavnú funkciu (ako sú napríklad antiarytmické látky z Triedy I klasifikácie týchto látok podľa Vaughan Williamse alebo d-sotalol patriaci do Triedy III) veľmi nebezpečné arytmogénne účinky, ktoré môžu viesť k náhlej smrti v dôsledku napríklad torsade de pointes spôsobených extenziou akčného potenciálu komorovej svaloviny so vzťahom k predĺženiu refraktérnej periódy, čo sa stáva terapeutickým problémom. Preto sú požadované látky majúce menej nežiadúcich účinkov.

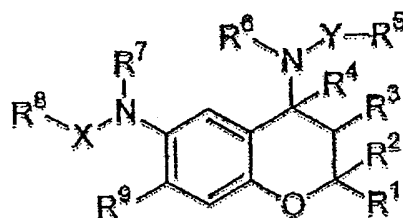
PP 1000-03

Opis vynálezu

Vynálezci predkladaného vynálezu uskutočnili intenzívne vyhľadávanie a študovali zlúčeniny majúce predlžujúci účinok na refraktérnu periódu, selektívnejšie na predsieňovú svalovinu ako na komorovú svalovinu a zistili, že zlúčenina definovaná vzorcom (I) má predlžujúci účinok na refraktérnu periódu selektívne na predsieňovú svalovinu bez akéhokoľvek vplyvu na refraktérnu periódu a akčný potenciál komorovej svaloviny.

Vynálezci predkladaného vynálezu študovali intenzívne benzopyránové deriváty a prekvapivo zistili, že zlúčenina definovaná vzorcom (I) má silný predlžujúci účinok na refraktérnu periódu, a že je užitočná ako antiarytmická látka. Predkladaný vynález bol vykonaný na základe tohto zistenia.

Predkladaný vynález sa týka benzopyránového derivátu definovaného vzorcom (I)



(I)

kde

R^1 a R^2 reprezentujú každý nezávisle vodíkový atóm alebo C_{1-6} alkylová skupina, v ktorej spomenutá alkylová skupina môže byť voliteľne substituovaná halogénovým atómom, hydroxylovou skupinou alebo C_{1-6} alkoxyskupinou, v ktorej spomenutá alkoxy-skupina môže byť voliteľne substituovaná atómom fluóru,

R^3 reprezentuje hydroxylová skupina alebo C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupina,

R^4 reprezentuje vodíkový atóm alebo R^3 a R^4 spolu tvoria väzbu,

R^6 reprezentuje vodíkový atóm,

R^7 reprezentuje vodíkový atóm alebo C_{1-6} alkylová skupina
X chýba alebo reprezentuje $C=O$ alebo SO_2 ,

R^8 reprezentuje vodíkový atóm alebo C_{1-6} alkylová skupina, v ktorej spomenutá alkylová skupina môže byť voliteľne substituovaná hydroxylovou skupinou alebo C_{1-6} alkoxy skupinou,

R^9 reprezentuje vodíkový atóm alebo nitroskupina,

keď R^9 predstavuje vodíkový atóm,

Y reprezentuje C_{3-8} alkylénová skupina alebo $-(CH_2)_m-CR^{11}R^{12}-(CH_2)_n-$, kde m a n reprezentuje každý nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4 a $m + n$ je 2 alebo viac; kde m reprezentuje 0, R^{11} a R^{12} reprezentuje každý nezávisle C_{1-6} alkylová skupina, kde m reprezentuje číslo iné ako 0, R^{11} a R^{12} reprezentuje každý nezávisle C_{1-3} alkylová skupina alebo hydroxylová skupina alebo R^{11} a R^{12} spolu tvoria atóm kyslíka,

R^5 reprezentuje atóm fluóru, trifluórometylová skupina, aminoskupina, C_{1-6} alkyltioskupina, C_{1-6} alkylaminoskupina, di- C_{1-6} alkylaminoskupina, C_{1-6} alkylkarbonylaminoskupina, C_{1-6} alkylsulfonylaminoskupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-6} alkylaminokarbonylová skupina, di- C_{1-6} alkylaminokarbonylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylaminoskupina, aminosulfonylová skupina, C_{1-6} alkylsulfonylová skupina, karboxylová skupina alebo benzoylová skupina, ktorá môže byť voliteľne substituovaná C_{1-6} alkylovou skupinou, C_{1-6} alkoxyskupinou, halogénovým atómom, nitroskupinou alebo kyanoskupinou

a keď R^9 reprezentuje nitroskupinu,

Y reprezentuje C_{4-8} alkylénová skupina, $-(CH_2)_m-CR^{11}R^{12}-(CH_2)_n-$, kde m, n, R^{11} a R^{12} sú rovnaké ako je uvedené vyššie alebo $-(CH_2)_0-O-(CH_2)_p-$, kde o a p reprezentuje každý nezávisle 2, 3 alebo 4,

R^5 reprezentuje vodíkový atóm, atóm fluóru, trifluórometylová skupina, hydroxylová skupina, formamidová skupina, aminoskupina, C_{1-6} alkoxyskupina, C_{3-8} cykloalkylová skupina, C_{1-6} alkyltioskupina, C_{1-6} alkylaminoskupina, C_{1-6} alkylsulfonylaminoskupina, C_{1-6} aminokarbonylaminoskupina, C_{1-6} alkylaminokarbonylová skupina, di- C_{1-6} alkylaminokarbonylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylskupina, C_{1-6} alkoxykarbonylaminoskupina, aminosulfonylová skupina, C_{1-6} alkylsulfonylová skupina, karboxylová skupina alebo benzoylová skupina, ktorá môže byť voliteľne substituovaná C_{1-6} alkylovou skupinou, C_{1-6} alkoxyskupinou, halogénovým atómom, nitroskupinou alebo kyanoskupinou;

alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu má silný predlžujúci účinok na refraktérnu periódu a môže byť použitá ako liek na liečbu arytmií.

Príslušné substituenty zlúčeniny (I) podľa predkladaného vynálezu sú ilustrované konkrétne špecificky nasledujúcim spôsobom.

„n“ znamená normálny, „i“ znamená izo, „s“ znamená sekundárny, „t“ znamená terciárny, „c“ znamená cyklo a „p“ znamená para.

Ako C_{1-3} alkylové skupiny môžu byť spomenuté metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, a c-propyl atď.

Ako C_{1-6} alkylové skupiny môžu byť spomenuté metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, c-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, c-butyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, i-pentyl, neopentyl, 2,2-dimetylpropyl, c-pentyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 1-metyl-n-pentyl, 1,1,2-trimetyl-n-propyl, 1,2,2-trimetyl-n-propyl, 3,3-dimetyl-n-butyl, a c-hexyl atď. Prednostne môže byť spomenutý metyl, etyl, n-propyl, i-propyl a n-butyl.

Ako halogénový atóm môže byť spomenutý atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu a atóm jódu. Prednostne môže byť spomenutý atóm fluóru, atóm chlóru a atóm brómu.

Ako C_{1-6} alkoxy skupiny môžu byť spomenuté metoxy, etoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, s-butoxy, t-butoxy, 1-pentyloxy, 2-pentyloxy, 3-pentyloxy, i-pentyloxy, neopentyloxy, 2,2-dimetylpropoxy, 1-hexyloxy, 2-hexyloxy, 3-hexyloxy, 1-metyl-n-pentyloxy, 1,1,2-trimetyl-n-propoxy, 1,2,2-trimetyl-n-propoxy, 3,3-dimetyl-n-butoxy atď. Prednostne môžu byť spomenuté metoxy, etoxy, n-propoxy a i-propoxy.

Ako C_{4-8} alkylénové skupiny môžu byť spomenuté butylén, pentylén, hexylén, heptylén a oktylén atď. Prednostne môže byť spomenutý pentylén.

Ako C_{3-8} alkylénové skupiny môže byť spomenutý okrem vyššie uvedených C_{4-8} alkylénových skupín propylén. Prednostne môže byť spomenutý pentylén.

Ako C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupiny môžu byť spomenuté metylkarbonyloxy, etylkarbonyloxy, n-propylkarbonyloxy, i-

propylkarbonyloxy, n-butylkarbonyloxy, i-butylkarbonyloxy, s-butylkarbonyloxy, t-butylkarbonyloxy, 1-pentylkarbonyloxy, 2-pentylkarbonyloxy, 3-pentylkarbonyloxy, i-pentylkarbonyloxy, neo-pentylkarbonyloxy, t-pentylkarbonyloxy, 1-hexylkarbonyloxy, 2-hexylkarbonyloxy, 3-hexylkarbonyloxy, 1-metyl-n-pentylkarbonyloxy, 1,1,2-trimetyl-n-propylkarbonyloxy, 1,2,2-trimetyl-n-propylkarbonyloxy a 3,3-dimetyl-n-butylkarbonyloxy atď. Prednostne môžu byť spomenuté metylkarbonyloxy, etylkarbonyloxy, n-propylkarbonyloxy, i-propylkarbonyloxy, n-butylkarbonyloxy a t-butylkarbonyloxy.

Ako C_{3-8} cykloalkylové skupiny môžu byť spomenuté c-propyl, c-butyl, c-pentyl, c-hexyl, c-heptyl a c-oktyl atď. Prednostne môže byť spomenutý c-propyl, c-butyl, c-hexyl.

Ako C_{1-6} alkyltio skupiny môžu byť spomenuté metyltio, etyltio, n-propyltio, i-propyltio, c-propyltio, n-butyltio, i-butyltio, s-butyltio, t-butyltio, 1-pentyltio, 2-pentyltio, 3-pentyltio, i-pentyltio, neo-pentyltio, t-pentyltio, 1-hexyltio, 2-hexyltio, 3-hexyltio, c-hexyltio, 1-metyl-n-pentyltio, 1,1,2-trimetyl-n-propyltio, 1,2,2-trimetyl-n-propyltio a 3,3-dimetyl-n-butyltio atď. Prednostne môžu byť spomenuté metyltio, etyltio, n-propyltio, i-propyltio a n-butyltio.

Ako C_{1-6} alkylaminoskupiny môžu byť spomenuté metylamino, etylamino, n-propylamino, i-propylamino, c-propylamino, n-butylamino, i-butylamino, s-butylamino, t-butylamino, c-butylamino, 1-pentylamino, 2-pentylamino, 3-pentylamino, i-pentylamino, neo-pentylamino, t-pentylamino, c-pentylamino, 1-hexylamino, 2-hexylamino, 3-hexylamino, c-hexylamino, 1-metyl-n-pentylamino, 1,1,2-trimetyl-n-propylamino, 1,2,2-trimetyl-n-propylamino a 3,3-dimetyl-n-

butylamino atď. Prednostne môžu byť spomenuté metylamino, etylamino, n-propylamino, i-propylamino a n-butylamino.

Ako di-C₁₋₆alkylaminoskupiny môžu byť spomenuté dimetylamino, dietylamino, di-n-propylamino, di-i-propylamino, di-c-propylamino, di-n-butylamino, di-i-butylamino, di-s-butylamino, di-t-butylamino, di-c-butylamino, di-1-pentylamino, di-2-pentylamino, di-3-pentylamino, di-i-pentylamino, di-neo-pentylamino, di-t-pentylamino, di-c-pentylamino, di-1-hexylamino, di-2-hexylamino, di-3-hexylamino, di-c-hexylamino, di-(1-metyl-n-pentyl)amino, di-(1,1,2-trimetyl-n-propyl)amino, di-(1,2,2-trimetyl-n-propyl)amino, di-(3,3-dimetyl-n-butyl)-amino, metyl-(etyl)amino, metyl-(n-propyl)amino, metyl-(i-propyl)amino, metyl-(c-propyl)amino, metyl(n-butyl)amino, metyl(i-butyl)amino, metyl(s-butyl)amino, metyl(t-butyl)amino, metyl(c-butyl)amino, etyl(n-propyl)amino, etyl(i-propyl)amino, etyl(c-propyl)amino, etyl(n-butyl)amino, etyl(i-butyl)amino, etyl(s-butyl)amino, etyl(t-butyl)amino, etyl(c-butyl)amino, n-propyl(i-propyl)amino, n-propyl(c-propyl)amino, n-propyl(n-butyl)amino, n-propyl(i-butyl)amino, n-propyl(s-butyl)amino, n-propyl(t-butyl)amino, n-propyl(c-butyl)amino, i-propyl(c-propyl)amino, i-propyl(n-butyl)amino, i-propyl(i-butyl)amino, i-propyl(s-butyl)amino, i-propyl(t-butyl)amino, i-propyl(c-butyl)amino, c-propyl(n-butyl)amino, c-propyl(i-butyl)amino, c-propyl(s-butyl)amino, c-propyl(t-butyl)amino, c-propyl(c-butyl)amino, n-butyl(i-butyl)amino, n-butyl(s-butyl)amino, n-butyl(t-butyl)amino, n-butyl(c-butyl)amino, i-butyl(s-butyl)amino, i-butyl(t-butyl)amino, i-butyl(c-butyl)amino atď. Prednostne môžu byť spomenuté dimetylamino, dietylamino, di-n-propylamino, di-i-propylamino a di-n-butylamino.

Ako C₁₋₆alkylkarbonylaminoskupiny môžu byť spomenuté metylkarbonylamino, etylkarbonylamino, n-propylkarbonylamino, i-propylkarbonylamino, n-butylkarbonylamino, i-butylkarbonyl-amino, s-butylkarbonylamino, t-butylkarbonylamino, 1-pentylkarbonylamino, 2-pentylkarbonylamino, 3-pentylkarbonylamino, i-pentylkarbonylamino, neopentylkarbonylamino, t-pentylkarbonylamino, 1-hexylkarbonylamino, 2-hexylkarbonylamino a 3-hexylkarbonylamino atď. Prednostne môžu byť spomenuté metylkarbonylamino, etylkarbonylamino, n-propylkarbonylamino, i-propylkarbonylamino a n-butylkarbonylamino.

Ako C₁₋₆alkylsulfonylaminoskupiny môžu byť spomenuté metylsulfonylamino, etylsulfonylamino, n-propylsulfonylamino, i-propylsulfonylamino, n-butylsulfonylamino, i-butylsulfonylamino, s-butylsulfonylamino, t-butylsulfonylamino, 1-pentylsulfonylamino, 2-pentylsulfonylamino, 3-pentylsulfonylamino, i-pentylsulfonylamino, neopentylsulfonylamino, t-pentylsulfonyl-amino, 1-hexylsulfonylamino, 2-hexylsulfonylamino a 3-hexylsulfonylamino atď. Prednostne môžu byť spomenuté metylsulfonylamino, etylsulfonylamino, n-propylsulfonylamino, i-propylsulfonylamino a n-butylsulfonylamino.

Ako C₁₋₆alkylaminokarbonylskupiny môžu byť spomenuté metylaminokarbonyl, etylaminokarbonyl, n-propylaminokarbonyl, i-propylaminokarbonyl, n-butylaminokarbonyl, i-butyl-aminokarbonyl, s-butylaminokarbonyl, t-butylaminokarbonyl, 1-pentylaminokarbonyl, 2-pentylaminokarbonyl, 3-pentylaminokarbonyl, i-pentylaminokarbonyl, neopentylaminokarbonyl, t-pentylaminokarbonyl, 1-

hexylaminokarbonyl, 2-hexylamino-karbonyl a 3-hexylaminokarbonyl atď. Prednostne môžu byť spomenuté metylaminokarbonyl, etylaminokarbonyl, n-propylaminokarbonyl, i-propylaminokarbonyl a n-butylaminokarbonyl.

Ako di- C_{1-6} alkylaminokarbonylskupiny môžu byť spomenuté dimetylaminokarbonyl, dietylaminokarbonyl, di-n-propylaminokarbonyl, di-i-propylaminokarbonyl, di-c-propylaminokarbonyl, di-n-butylaminokarbonyl, di-i-butylaminokarbonyl, di-s-butylaminokarbonyl, di-t-butylaminokarbonyl, di-c-butylaminokarbonyl, di-1-pentylaminokarbonyl, di-2-pentylaminokarbonyl, di-3-pentylaminokarbonyl, di-i-pentylaminokarbonyl, di-neopentylaminokarbonyl, di-t-pentylaminokarbonyl, di-c-pentylaminokarbonyl, di-1-hexylaminokarbonyl, di-2-hexylaminokarbonyl a di-3-hexylaminokarbonyl atď. Prednostne môžu byť spomenuté dimetylaminokarbonyl, dietylaminokarbonyl, di-n-propylaminokarbonyl, di-i-propylaminokarbonyl, di-c-propylaminokarbonyl a di-n-butylaminokarbonyl.

Ako C_{1-6} alkylkarbonylskupiny môžu byť spomenuté metylkarbonyl, etylkarbonyl, n-propylkarbonyl, i-propylkarbonyl, n-butylkarbonyl, i-butylkarbonyl, s-butylkarbonyl, t-butylkarbonyl, 1-pentylkarbonyl, 2-pentylkarbonyl, 3-pentylkarbonyl, i-pentylkarbonyl, neopentylkarbonyl, t-pentylkarbonyl, 1-hexylkarbonyl, 2-hexylkarbonyl a 3-hexylkarbonyl atď. Prednostne môžu byť spomenuté metylkarbonyl, etylkarbonyl, n-propylkarbonyl, i-propylkarbonyl a n-butylkarbonyl.

Ako C_{1-6} alkoxykarbonylskupiny môžu byť spomenuté metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, n-propoxykarbonyl, i-propoxykarbonyl, n-butoxykarbonyl, i-butoxykarbonyl, s-

butoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, 1-pentyloxykarbonyl, 2-pentyloxykarbonyl, 3-pentyloxykarbonyl, i-pentyloxykarbonyl, neopentyloxykarbonyl, t-pentyloxykarbonyl, 1-hexyloxykarbonyl, 2-hexyloxykarbonyl a 3-hexyloxykarbonyl atď. Prednostne môžu byť spomenuté metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, n-propoxykarbonyl, i-propoxykarbonyl, n-butoxykarbonyl, i-butoxykarbonyl, s-butoxykarbonyl a t-butoxykarbonyl.

Ako C_{1-6} alkoxykarbonylaminoskupiny môžu byť spomenuté metoxykarbonylamino, etoxykarbonylamino, n-propoxykarbonylamino, i-propoxykarbonylamino, n-butoxykarbonylamino, i-butoxykarbonylamino, s-butoxykarbonylamino, t-butoxykarbonylamino, 1-pentyloxykarbonylamino, 2-pentyloxykarbonylamino, 3-pentyloxykarbonylamino, i-pentyloxykarbonylamino, neopentyloxykarbonylamino, t-pentyloxykarbonylamino, 1-hexyloxykarbonylamino, 2-hexyloxykarbonylamino a 3-hexyloxykarbonylamino atď. Prednostne môžu byť spomenuté metoxykarbonylamino, etoxykarbonylamino, n-propoxykarbonylamino, i-propoxykarbonylamino, n-butoxykarbonylamino, i-butoxykarbonylamino, s-butoxykarbonylamino a t-butoxykarbonylamino.

Ako C_{1-6} alkylsulfonylové skupiny môžu byť spomenuté metánsulfonyl a etánsulfonyl.

Ako prednostné zlúčeniny použité v predkladanom vynáleze môžu byť spomenuté nasledujúce zlúčeniny.

1) Benzopyránový derivát definovaný vzorcom (I) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, kde R^1 a R^2 predstavuje

metylová skupina, R^3 predstavuje hydroxylová skupina a R^4 predstavuje atóm vodíka.

2) Benzopyránový derivát definovaný vzorcom (I) alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, kde X predstavuje $C=O$, R^7 predstavuje atóm vodíka a R^8 predstavuje metylová skupina.

3) Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa vyššie spomenutého bodu 1), kde X chýba a R^7 a R^8 predstavuje atóm vodíka.

4) Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa vyššie spomenutého bodu 2), kde R^9 predstavuje atóm vodíka.

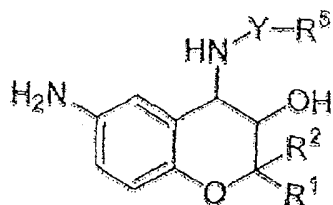
5) Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa vyššie spomenutého bodu 2), kde R^9 predstavuje nitroskupinu.

6) Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa vyššie spomenutého bodu 3), kde R^9 predstavuje atóm vodíka.

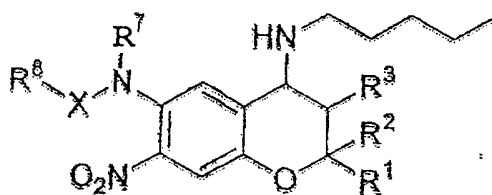
7) Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa vyššie spomenutého bodu 3), kde R^9 predstavuje nitroskupinu.

Konkrétne príklady zlúčenín, ktoré môžu byť použité v predkladanom vynáleze, nasledujú, ale predkladaný vynález nie je nimi obmedzený. „Me“ znamená metylovú skupinu, „Et“ znamená etylovú skupinu, „Pr“ znamená propylovú skupinu, „Bu“ znamená butylovú skupinu, „Pen“ znamená pentylovú skupinu, „Hex“ znamená hexylovú skupinu, „Ac“ znamená

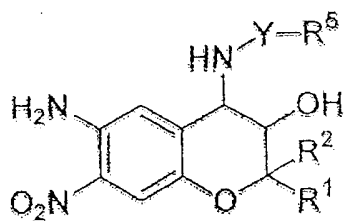
acetylovú skupinu (COCH_3), „Ph“ znamená fenylovú skupinu, „n“ znamená normálny, „i“ znamená izo, „t“ znamená terciárny a „c“ znamená cyklo.



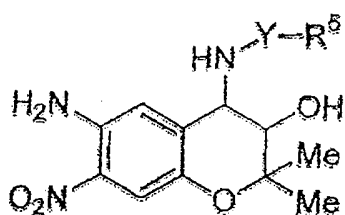
R^1	R^2	Y	R^5
H	H	$(\text{CH}_2)_3$	NH_2
Me	Me	$(\text{CH}_2)_5$	NHMe
Me	Me	$(\text{CH}_2)_5$	CO_2H
Me	Me	$(\text{CH}_2)_5$	NMe_2
Me	Me	$(\text{CH}_2)_6$	COMe
Me	Me	$(\text{CH}_2)_3$	CONH_2
Me	Me	$(\text{CH}_2)_3$	CO_2Et
Me	Me	$(\text{CH}_2)_4$	CONHMe
Me	Me	$(\text{CH}_2)_5$	NH_2
Me	Me	$(\text{CH}_2)_6$	NH_2
Me	Me	$(\text{CH}_2)_4$	COEt
Me	Me	$(\text{CH}_2)_4$	CO_2Me
Me	Me	$(\text{CH}_2)_5$	CO_2Me
Me	Me	$(\text{CH}_2)_4\text{CHOH}(\text{CH}_2)_2$	COMe
Me	Me	$(\text{CH}_2)_4$	NHMe
Me	Me	$(\text{CH}_2)_4\text{CHMeCH}_2$	NH_2
Me	Me	$(\text{CH}_2)_2\text{CMe}_2(\text{CH}_2)_2$	NH_2
Me	Me	$(\text{CH}_2)_5$	CONH_2
Et	Et	$(\text{CH}_2)_5$	CONHMe
Et	Et	$(\text{CH}_2)_5$	NHMe
n-Pr	n-Pr	$(\text{CH}_2)_5$	NH_2
i-Pr	i-Pr	$(\text{CH}_2)_5$	NH_2
n-Bu	n-Bu	$(\text{CH}_2)_5$	NH_2
i-Bu	i-Bu	$(\text{CH}_2)_5$	CONH_2
t-Bu	t-Bu	$(\text{CH}_2)_5$	NHCOMe
n-Pen	n-Pen	$(\text{CH}_2)_5$	NHCOMe
n-Hex	n-Hex	$(\text{CH}_2)_5$	CONH_2
CF_3	CF_3	$(\text{CH}_2)_5$	NH_2
CH_2OCH_3	CH_2OCH_3	$(\text{CH}_2)_5$	NH_2



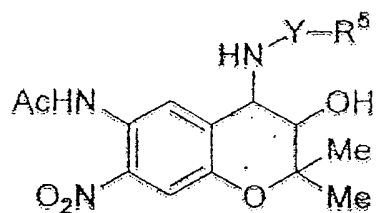
R ¹	R ²	R ³	R ⁷	X	R ⁸
H	H	OH	H	—	H
Me	Me	OH	H	—	Me
Me	Me	OH	H	C=O	H
Me	Me	OH	H	C=O	Me
Me	Me	OH	H	C=O	Et
Me	Me	OH	H	C=O	n-Pr
Me	Me	OH	H	C=O	i-Pr
Me	Me	OH	H	C=O	n-Bu
Me	Me	OH	H	C=O	i-Bu
Me	Me	OH	H	C=O	t-Bu
Me	Me	OH	H	C=O	n-Pen
Me	Me	OH	H	SO ₂	n-Hex
Me	Me	OH	H	SO ₂	Me
Me	Me	OCOMe	H	SO ₂	c-Pen
Me	Me	OCOEt	H	C=O	c-Pr
Me	Me	OH	Me	—	c-Bu
Me	Me	OH	Et	—	CH ₂ OCH ₃
Me	Me	OH	n-Pr	—	c-Hex
Et	Et	OH	i-Pr	C=O	Me
Et	Et	OH	n-Bu	C=O	Me
n-Pr	n-Pr	OH	i-Bu	C=O	Me
i-Pr	i-Pr	OH	t-Bu	C=O	Me
n-Bu	n-Bu	OH	n-Pen	C=O	Me
i-Bu	i-Bu	OH	n-Hex	C=O	Me
t-Bu	t-Bu	OH	Me	C=O	Me
n-Pen	n-Pen	OH	H	C=O	Me
n-Hex	n-Hex	OH	H	C=O	Me
CF ₃	CF ₃	OH	H	C=O	Me
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	C=O	Me



R ¹	R ²	Y	R ⁵
H	H	(CH ₂) ₃	NH ₂
Me	Me	(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂	NHMe
Me	Me	(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂	CO ₂ H
Me	Me	(CH ₂) ₅	NMe ₂
Me	Me	(CH ₂) ₆	COMe
Me	Me	(CH ₂) ₃	CONH ₂
Me	Me	(CH ₂) ₃	CO ₂ Et
Me	Me	(CH ₂) ₄	CONHMe
Me	Me	(CH ₂) ₅	NH ₂
Me	Me	(CH ₂) ₆	NH ₂
Me	Me	(CH ₂) ₄	COEt
Me	Me	(CH ₂) ₄	CO ₂ Me
Me	Me	(CH ₂) ₅	CO ₂ Me
Me	Me	(CH ₂) ₄ CHOH(CH ₂) ₂	COMe
Me	Me	(CH ₂) ₄	NHMe
Me	Me	(CH ₂) ₄ CHMeCH ₂	NH ₂
Me	Me	(CH ₂) ₂ CMe ₂ (CH ₂) ₂	NH ₂
Me	Me	(CH ₂) ₅	CONH ₂
Et	Et	(CH ₂) ₅	CONHMe
Et	Et	(CH ₂) ₅	NHMe
n-Pr	n-Pr	(CH ₂) ₅	NH ₂
i-Pr	i-Pr	(CH ₂) ₅	NH ₂
n-Bu	n-Bu	(CH ₂) ₅	NH ₂
i-Bu	i-Bu	(CH ₂) ₅	CONH ₂
t-Bu	t-Bu	(CH ₂) ₅	NHCOMe
n-Pen	n-Pen	(CH ₂) ₅	NHCOMe
n-Hex	n-Hex	(CH ₂) ₅	CONH ₂
CF ₃	CF ₃	(CH ₂) ₅	NH ₂
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	(CH ₂) ₅	NH ₂



Y	R ⁵
(CH ₂) ₄	H
(CH ₂) ₄	NH ₂
(CH ₂) ₄	NHSO ₂ Me
(CH ₂) ₄	NMe ₂
(CH ₂) ₄	CONH ₂
(CH ₂) ₄	CO ₂ Et
(CH ₂) ₄	CONMe ₂
(CH ₂) ₄	NHCOMe
(CH ₂) ₅	H
(CH ₂) ₅	NHSO ₂ Me
(CH ₂) ₅	NHMe
(CH ₂) ₅	CO ₂ Et
(CH ₂) ₅	c-Hex
(CH ₂) ₅	CONHMe
(CH ₂) ₅	CONMe ₂
(CH ₂) ₅	NHCOMe
(CH ₂) ₆	H
(CH ₂) ₆	COPh
(CH ₂) ₆	NHMe
(CH ₂) ₆	NMe ₂
(CH ₂) ₆	CONH ₂
(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₄ O(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₃ OCH ₂	H
(CH ₂) ₄ C=OCH ₂	H
CHOHCH ₂	H
CH ₂ CHMeCH ₂	H
CH ₂ CMe ₂ CH ₂	H



Y	R ⁵
(CH ₂) ₄	H
(CH ₂) ₄	NH ₂
(CH ₂) ₄	NHMe
(CH ₂) ₄	NMe ₂
(CH ₂) ₄	CONH ₂
(CH ₂) ₄	CONHMe
(CH ₂) ₄	CONMe ₂
(CH ₂) ₄	NHCOMe
(CH ₂) ₅	SMe
(CH ₂) ₅	NH ₂
(CH ₂) ₅	NHMe
(CH ₂) ₅	NMe ₂
(CH ₂) ₅	CONH ₂
(CH ₂) ₅	CONHMe
(CH ₂) ₅	CONMe ₂
(CH ₂) ₅	NHCOMe
(CH ₂) ₆	H
(CH ₂) ₆	NH ₂
(CH ₂) ₆	NHMe
(CH ₂) ₆	NMe ₂
(CH ₂) ₆	CONH ₂
(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₄ O(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₃ OCH ₂	H
(CH ₂) ₄ C=OCH ₂	H
CHOHCH ₂	H
CH ₂ CHMeCH ₂	H
CH ₂ CMe ₂ CH ₂	H

Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu má asymetrické uhlíkové atómy v 3-pozícii a 4-pozícii, sú teda prítomné optické izoméry podľa asymetrických uhlíkových atómov, ktoré môžu

byť použité pri aplikácii predkladaného vynálezu podobne ako racemát. Ďalej môžu byť zahrnuté cis- a trans-izoméry podľa konfigurácie v 3-pozícii a 4-pozícii, ale preferovaný je trans-izomér.

Ďalej, ak môžu zlúčeniny tvoriť svoje soli, môžu byť ich farmaceuticky prijateľné soli taktiež použité ako aktívne zložky.

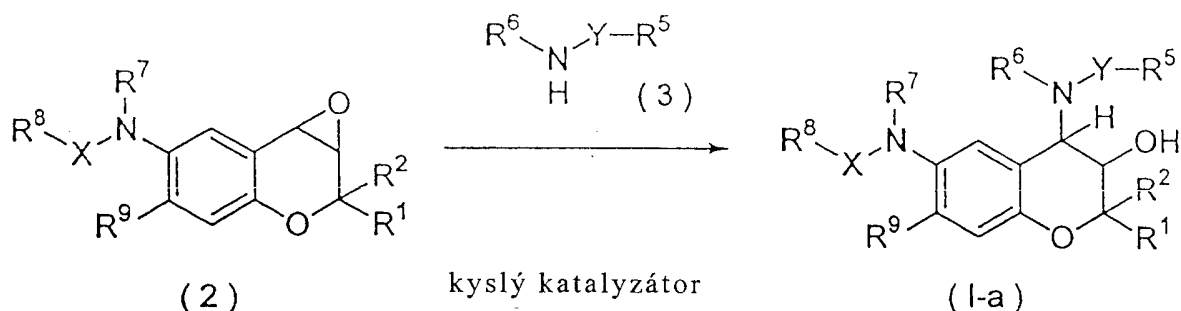
Ako farmaceuticky prijateľné soli môžu byť spomenuté hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, metánsulfonáty, acetáty, benzoáty, tartaráty, fosfáty, laktáty, maleáty, fumaráty, maláty, glukonáty a salicyláty atď. Prednostne môžu byť spomenuté hydrochloridy, metánsulfonáty a maleáty.

Potom je ilustrovaný spôsob prípravy zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu.

Zo zlúčenín definovaných všeobecným vzorcom (I) môžu byť zlúčeniny, kde R^4 predstavuje atóm vodíka a R^3 predstavuje hydroxylová skupina, ktoré sú zlúčeninami podľa vzorca (I-a), získané reakciou zlúčeniny definovanej všeobecným vzorcom (2) so zlúčeninou (3) v inertnom rozpúšťadle, ako je uvedené v nasledujúcej reakčnej schéme.

Zlúčenina definovaná vzorcom (2) môže byť syntetizovaná známymi spôsobmi (spôsoby opísané v J. M. Evans et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1127; J. Med. Chem. 1986, 29, 2194; J.T. North et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 3397; rovnako ako otvorená patentová prihláška Japanese Patent Application č. Sho 56-57785, otvorená patentová prihláška Japanese Patent Application č. Sho 56-57786, otvorená patentová prihláška Japanese Patent Application č. Sho 58-188880, otvorená patentová prihláška Japanese Patent

Application č. Hei 2-141, otvorená patentová prihláška Japanese Patent Application č. Hei 10-87650 a otvorená patentová prihláška Japanese Patent Application č. Hei 11-209366 atď.).



Ako rozpúšťadlá použité v reakcii zlúčeniny definovanej všeobecným vzorcom (2) so zlúčeninou (3) môžu byť spomenuté nasledujúce rozpúšťadlá.

Môžu byť spomenuté rozpúšťadlá sulfoxidového typu, ktorých príkladom je dimetylsulfoxid; rozpúšťadlá amidového typu, ktorých príkladom je dimetylformamid a dimetylacetamid; rozpúšťadlá éterového typu, ktorých príkladom je etyléter, dimetoxyetán a tetrahydrofurán; rozpúšťadlá halogénového typu, ktorých príkladom je dichlórmétán, chloroform a dichlóretán; rozpúšťadlá nitrilového typu, ktorých príkladom je acetonitril a propionitril; rozpúšťadlá na báze aromatických uhľovodíkov, ktorých príkladom je benzén a toluén; rozpúšťadlá na báze uhľovodíkov, ktorých príkladom je hexán a heptán; a esterové rozpúšťadlá, ktorých príkladom je etylacetát. Reakcia môže byť uskutočnená ďalej v neprítomnosti rozpúšťadla. Prednostne môžu byť spomenuté rozpúšťadlá éterového a nitrilového typu.

Reakčná teplota je vo všeobecnosti od -80°C po refluxnú teplotu reakčného rozpúšťadla, prednostne od -10°C do 100°C .

Molárny pomer reakčných materiálov je v rozmedzí 0,5 až 20,0, prednostne od 1,0 do 10,0 pre zlúčeninu (3)/zlúčeninu (2).

V reakcii môže byť použitý kyslý katalyzátor.

Pre použitie kyslého katalyzátora môžu byť spomenuté anorganické kyseliny, ktorých príkladom je kyselina chlorovodíková a kyselina sírová, a Lewisove kyseliny, ktorých príkladom je alumíniumchlorid, titániumtetrachlorid, komplex borón trifluorid dietyléteru, kyselina perchlórová, lítium perchlorát, lítium bromid a yterbium trifluorometánsulfonát atď. Prednostne môže byť spomenutý lítium bromid, kyselina perchlórová a lítium perchlorát.

Zo zlúčenín definovaných všeobecným vzorcom (I) môžu byť zlúčeniny iné ako tie, ktoré sú definované vzorcom (I-a) (zlúčeniny, kde R^3 a R^4 spolu tvoria väzbu a zlúčeniny, kde R^4 predstavuje atóm vodíka a R^3 predstavuje C_{1-6} alkylkarbonyloxy-skupina), pripravené spôsobmi podobnými spôsobom opísaným v otvorených patentových prihláškách Japanese Patent Application č. Sho 52-91866 a Japanese Patent Application č. Hei 10-87650 atď.

Syntézy opticky aktívnych zlúčenín zo zlúčenín definovaných všeobecným vzorcom (I) môžu byť získané s použitím optických rozlišovacích spôsobov (otvorená patentová prihláška Japanese Patent Application č. Hei 3-141286, US Patent č. 5097037 a European Patent č. 409165). Syntéza opticky aktívnych zlúčenín definovaných vzorcom (2) môže byť ďalej dosiahnutá využitím spôsobov asymetrickej syntézy (Japanese National Publication č. Hei 5-507645, otvorené patentové prihlášky Japanese Patent Application č. Hei 5-301878, Japanese Patent Application č. Hei 7-285983, European Patent Application č. 535377 a US Patent č. 5420314).

Ako je opísané vyššie, vynálezci predkladaného vynálezu zistili, že zlúčenina definovaná vzorcom (I) má silný predlžujúci účinok na refraktérnu periódu. Predlžujúci účinok na refraktérnu periódu je jedna z funkcií antiarytmického účinku a dôležitým indikátorom, ktorý môže byť extrapolovaný na účinnosť na klinické arytmie. Konvenčné antiarytmické látky majúce predlžujúci účinok na refraktérnu periódu ako hlavnú funkciu (ako je to napríklad pre d-sotalol, ktorý patrí do Triedy III klasifikácie antiarytmických látok podľa Vaughan Williamse) majú veľmi nebezpečné arytmogénne účinky, ktoré môžu viesť k náhlej smrti, ako napríklad v dôsledku torsade de pointes spôsobených extenziou akčného potenciálu komorovej svaloviny so vzťahom na predĺženie refraktérnej periódy, čo sa stáva terapeutickým problémom pri arytmiách vznikajúcich v srdcových predsieňach (ako sú napríklad supraventrikulárna tachykardia, flutter predsiení a predsieňová fibrilácia).

Aby boli vyriešené tieto problémy, uskutočnili vynálezci predkladaného vynálezu intenzívne vyhľadávanie a študovali zlúčeniny majúce predlžujúci účinok na refraktérnu periódu selektívnejšie na predsieňovú svalovinu ako na komorovú svalovinu a zistili, že zlúčenina definovaná vzorcom (I) má predlžujúci účinok na refraktérnu periódu selektívne na predsieňovú svalovinu bez akéhokoľvek vplyvu na refraktérnu periódu potenciálu svaloviny komorovej. Rozdiel medzi zisteniami vynálezcov predkladaného vynálezu a známymi technikami je poskytnutie predlžujúceho účinku na refraktérnu periódu selektívne na predsieňovú svalovinu touto skupinou zlúčenín, čo je preukázané nasledujúcimi faktami; tieto zlúčeniny nemajú vplyv na trvajúcu periódu akčného potenciálu vybratého komorového svalu, a nemajú vplyv na QT segment elektrokardiogramu anestetizovaných zvierat. Z vyššie

uvedeného vyplýva, že zlúčeniny, ktoré sú predmetom predkladaného vynálezu nemajú arytmogénny účinok na komorovú svalovinu a môžu teda poskytnúť možnosť bezpečnejšieho použitia na liečbu arytmií vychádzajúcich zo predsieňovej svaloviny, ako je tomu u známych techník. Táto technika je užitočná pre terapeutické alebo preventívne použitie týchto zlúčenín ako látok pôsobiacich proti fibrilácii predsiení, flutteru predsiení, predsieňovej tachykardii, paroxysmálnym, chronickým, preoperatívnym, intraoperatívnym alebo postoperatívnym predsieňovým arytmiám, na prevenciu možnej embolizácie spôsobenej predsieňovou arytmiou, na prevenciu rozvoja komorovej arytmie alebo tachykardie a na prevenciu zhoršenia životnej prognózy preventívnym účinkom na predsieňovú arytmiu alebo tachykardiu, ktorá môže prejsť do komorovej arytmie alebo tachykardie.

Predkladaný vynález poskytuje farmaceutický prípravok alebo veterinárny farmaceutický prípravok obsahujúci zlúčeninu definovanú všeobecným vzorcom (I) v účinnom množstve na tieto liečebné účely.

Čo sa týka foriem podávania zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, môže byť spomenuté parenterálne podanie injekciami (subkutánne, intravenózne, intramuskulárne a intraperitoneálne injekcie), podávanie vo forme mastí, čípkov a aerosólu a perorálne podanie pomocou tabliet, kapslí, granúl, piluliek, sirupov, roztokov, emulzií a suspenzií atď.

Vyššie spomenutý farmaceutický alebo veterinárny farmaceutický prípravok obsahuje zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu v množstve zhruba 0,01 - 99,5 %, prednostne od zhruba 0,1 do 30 % z celkovej váhy prípravku. Navyše v zlúčenine podľa predkladaného vynálezu alebo

prípravku obsahujúcom zlúčeninu môžu byť obsiahnuté ďalšie farmaceuticky alebo veterinárne farmaceuticky aktívne zlúčeniny. Ďalej môžu tieto prípravky obsahovať celý rad zlúčenín podľa predkladaného vynálezu.

Množstvo klinicky podávanej zlúčeniny, ktorá je predmetom predkladaného vynálezu, sa líši v závislosti od veku, váhy a senzitivity pacienta, rozsahu ochorenia atď. a účinné podávané množstvo je vo všeobecnosti zhruba 0,003-1,5 g, prednostne 0,01-0,6 g denne pre dospelého jedinca.

Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu je formulovaná na podanie konvenčnými farmaceutickými prostriedkami.

Tablety, kapsle, granule a pilulky na perorálne podanie sú pripravené s použitím excipientných látok, ako sú napríklad sacharóza, laktóza, glukóza, škrob a manitol; väzbových látok, ako sú napríklad hydroxypropylcelulóza, sirup, arabská guma, želatína, sorbitol, tragakant, metylcelulóza a polyvinylpyrolidón; dezintegračných látok, ako sú napríklad škrob, karboxymetyl-celulóza alebo jej kalciová soľ, mikrokryštalická celulóza a polyetylén glykol; lubrikačných látok ako sú napríklad mastenec, magnézium alebo kalciumstearát a silika; lubrikačných látok, ako sú napríklad sódiumlaurát a glycerol atď.

Injekcie, roztoky, emulzie, suspenzie, sirupy a aerosóly sú pripravené s použitím rozpúšťadiel aktívnych zložiek, ako sú napríklad voda, etylalkohol, izopropylalkohol, propylénalkohol, 1,3-butylén glykol a polyetylén glykol; surfaktanty, ako sú napríklad sorbitanester mastnej kyseliny, polyoxyetylénéter hydrogénovaného ricínového oleja a lecitín; suspendujúce látky, ako sú napríklad karboxymetylsodná soľ, deriváty celulózy, ako

sú napríklad metylcelulóza, tragakant a prirozené gummy, ako sú napríklad arabská guma; a prezervačné látky, ako sú napríklad estery p-hydroxybenzoovej kyseliny, benzalkónium chlorid a soli kyseliny sorbovej atď.

Pre masti, ktoré sú transdermálne adsorpčnými farmaceutikami, sú napríklad používané biela vazelína, tekutý parafín, vyššie alkoholy, Macrogolové masti, hydrofilné masti a vodné bázy gélového typu atď.

Čípky sú pripravované s použitím napríklad kakaových tukov, polyetylén glykolu, lanolínu, mastnej kyseliny triglyceridu, kokosového oleja, polysorbátu atď.

Príklady uskutočnenia vynálezu

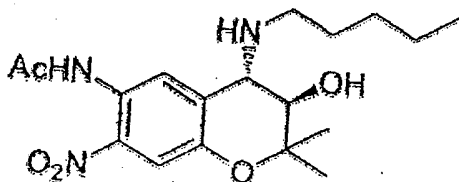
Predkladaný vynález je detailne ilustrovaný príkladmi uskutočnenia vynálezu, ktoré nasledujú, ale nie je obmedzený na tieto príklady.

V nasledujúcich vzorcoch znamená „Boc“ t-butoxy-karbonylskupinu.

Príklady syntézy

Príklad syntézy 1

(3R*,4S*)-6-acetylamino-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-4-n-pentylamino-2H-1-benzopyran-3-ol



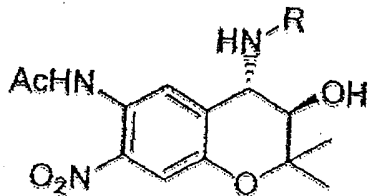
K roztoku 1,0 g (3,59 mmol) (3R*,4R*)-6-acetamid-3,4-epoxy-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyránu (vyššie 99 % ee) a lítium perchlorátu (1,53 g, 14,36 mmol) v acetonitrile (10 ml) bol pridaný pri izbovej teplote n-pentylamín (0,942 ml, 7,18 mmol) a premiešavaný pri teplote 65 °C po dobu 3 hodín. Po pridaní vodného nasýteného roztoku bikarbonátu sodného a extrakcii etylacetátom bola zlúčenina premytá vodným nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušená bezvodým síranom horečnatým. Bola uskutočnená purifikácia kolónovou chromatografiou so silikagélom (Hex/AcOEt = 1/2) za účelom získania požadovanej substancie pri 60% výťažku.

Žltá amorfná substancia.

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,30-1,36 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,48-1,56 (m, 2H), 2,55-2,71 (m, 2H), 3,57 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,02 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 365 (M)*, 308, 293 (bp)

Nasledujúce zlúčeniny boli získané podobným spôsobom (Príklady syntézy 2-7).



Príklad syntézy č.	R
2	
3	
4	
5	
6	
7	

Príklad syntézy 2

56% výťažok

Žltá amorfná substancia.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,70 (s, 2H), 1,79 (kvinta, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,70-2,85 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,54 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,58 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 367 (M)*, 297 (bp).

Příklad syntézy 3

3 % výtěžok.

Žltá olejová látka.

¹H-NMR (CDCl₃) σ : 1,22 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,83 (kvinta, J = 6,8 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,42 (kvinta, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68-2,86 (m, 2H), 3,60 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 383 [M]⁺, 220 (bp).

Příklad syntézy 4

3 % výtěžok.

Červená olejová látka.

¹H-NMR (CDCl₃) σ : 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,60 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,56-2,72 (m, 2H), 2,56 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 353 [M]⁺, 263, 222 (bp).

Příklad syntézy 5

6 % výtěžok.

Červená amorfnná látka.

¹H-NMR (CDCl₃) σ : 0,89 (s, 9H), 1,21 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,53 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,53-2,72 (m, 2H), 2,53 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,02 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 379 [M]⁺, 260, 146 (bp).

Príklad syntézy 6

89 % výťažok.

Žltý kryštál.

bod topenia 210,0-212,0°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 0,85-1,90 (m, 13H), 1,18 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 4,05 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 4,59 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,77 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 405 $[\text{M}]^+$, 335, 292 (bp).

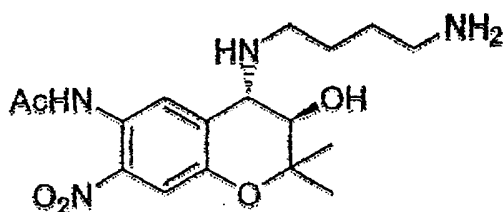
Príklad syntézy 7

98 % výťažok.

Červená olejová látka.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 1,21 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,58-2,71 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 2H), 3,60 (d, $J = 10,1\text{ Hz}$, 1H), 3,73 (d, $J = 10,1\text{ Hz}$, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 466 $[\text{M}]^+$, 394, 277, 70 (bp).

Príklad syntézy 8

K zlúčenine z príkladu syntézy 7 (500 mg, 1,18 mmol) bol pridaný počas chladenia ľadom roztok chlorovodíka/dioxánu

(4 mol/l) (1,18 ml, 4,72 mmol), zmes bola premiešavaná počas 30 minút, potom zahrievaná na izbovú teplotu a premiešavaná počas ďalších 30 minút. K zmesi bol pridaný vodný hydroxid sodný (1 mol/l), bola uskutočnená extrakcia chloroformom, organická fáza bola premytá jedenkrát vodným nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušená bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo bolo oddestilované za účelom získania požadovanej látky v 100% výťažku.

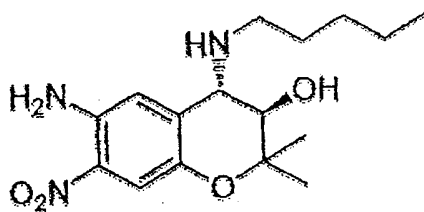
Žltá pevná látka

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 1,19 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,55-1,67 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,58-2,70 (m, 2H), 3,14 (brs, 4H), 3,64 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,02 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 394 $[\text{M}]^+$, 350 (bp).

Príklad syntézy 9

Trans-6-amino-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-4-n-pentylamino-2H-1-benzopyran-3-ol



K roztoku etanolu (11 ml) zlúčeniny z príkladu syntézy 1 (550 mg, 1,51 mmol) bola pri izbovej teplote pridaná 35% kyselina chlorovodíková (1,1 ml) a zahrievaná pod spätným chladením počas 12 hodín. K smesi bol pridaný vodný nasýtený roztok bikarbonátu sodného, bola uskutočnená extrakcia etylacetátom, organická fáza bola premytá jedenkrát vodným nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušená bezvodým síranom horečnatým. Po oddestilovaní rozpúšťadla bolo

reziduum purifikované kolónovou chromatografiou (Hex/AcOEt = 1/1) za účelom získania požadovanej látky v 75% výťažku.

Červená amorfná substancja.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,91 (t, $J = 8,1$ Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,25-1,35 (m, 4H), 2,48-2,75 (m, 2H), 3,58-3,65 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 323 (M)*, 252 (bp).

Príklady prípravy

Príklad prípravy 1

Tableta:

Zlúčenina podľa vynálezu	10 g
Laktóza	260 g
Mikrokryštalická celulóza	600 g
Kukuričný škrob	350 g
Hydroxypropylcelulóza	100 g
CMC-Ca	150 g
Magnéziumstearát	30 g
Celkovo	1500 g

Vyššie uvedené zložky boli zmiešané konvenčným spôsobom a potom bolo pripravených 10000 tabliet potiahnutých cukrom, každá obsahujúca 1 mg aktívnej zložky na tabletu.

Príklad prípravy 2

Kapsľa:

Zlúčenina podľa vynálezu	10 g
Laktóza	440 g
Mikrokryštalická celulóza	1000 g
Magnéziumstearát	50 g
Celkovo	1500 g

Vyššie uvedené zložky boli zmiešané konvenčným spôsobom a potom plnené do želatínových kapslí, aby bolo pripravených 10000 kapslí, každá obsahujúca 1 mg aktívnej zložky na 1 kapsľu.

Príklad prípravy 3

Mäkká kapsľa:

Zlúčenina podľa vynálezu	10 g
PEG 400	479 g
Nasýtená masťná kyselina triglycerid	1500 g
Pepermintový olej	1 g
Polysorbát 80	10 g
Celkovo	2000 g

Vyššie uvedené zložky boli zmiešané konvenčným spôsobom a potom plnené do mäkkých želatínových kapslí č. 3, aby bolo pripravených 10000 mäkkých kapslí, každá obsahujúca 1 mg aktívnej zložky na kapsľu.

Príklad prípravy 4

Tableta:

Zlúčenina podľa vynálezu	1,0 g
Tekutý parafín	10,0 g
Cetanol	20,0 g
Biela vazelína	68,4 g
Etylparabén	0,1 g
l-mentol	0,5 g
Celkovo	100,0 g

Vyššie uvedené zložky boli zmiešané konvenčným spôsobom za vzniku 1% masti.

Príklad prípravy 5

Čípok:

Zlúčenina podľa vynálezu	1 g
Witepsol H15*	478 g
Witepsol W35*	520 g
Polysorbát 80	1 g
Celkovo	1000 g

(*obchodný názov zlúčenín triglyceridového typu)

Vyššie uvedené zložky boli zmiešané rozpustením konvenčným spôsobom a naliate do obalov čípkov a ochladené, aby dosiahli pevný stav, čím bolo pripravených 1000 čípkov (1 g), každý obsahujúci 1 mg aktívnej zložky na čípok.

Príklad prípravy 6

Injekcia:

Zlúčenina podľa vynálezu	1 g
Destilovaná voda pre injekcie	5 ml

Ak je aplikovaná, je používaná na rozpustenie.

Farmakologický testovací príklad

Účinky na účinnú refraktérnu periódu

Spôsob

Stavače boli anestetizovaný pentobarbitalom sodným a v podmienkach umelej ventilácie bola uskutočnená torakotómia pozdĺž mediánu a perikard bol otvorený, aby došlo k expozícii srdca. S použitím bipolárnych elektród pripevnených k povrchu voľnej steny pravej predsene, ušká pravej predsene a voľnej steny pravej komory bolo zaznamenávané EKG. Vagové nervy boli stimulované s použitím elektrického stimulačného

zariadenia pomocou Nichromových drôtov vložených do bilaterálnych vagových nervov na krku. Podmienky pre elektrickú stimuláciu vagových nervov boli nastavené tak, že RR intervaly na EKG boli predĺžené asi o 100 milisekúnd v porovnaní s RR intervalmi pred začiatkom stimulácie.

Pre elektrickú stimuláciu srdca bol použitý dvakrát silnejší elektrický prúd ako je prahová hodnota a bola aplikovaná predčasná stimulácia S2 po 10 sériových stimuláciách S1 pri bazálnej stimulačnej dĺžke cyklu. Na určenie účinnej refraktérnej periódy bol S1-S2 interval znížený o 2 milisekundy a účinná refraktérna perióda bola definovaná ako bod, pri ktorom došlo k strate predčasnej stimulácie S2.

Pre zhodnotenie liekových účinkov boli určené predsieňová a komorová refraktérna perióda pred podaním lieku, potom bola každá zlúčenina podaná intravenózne v dávke 0,3 mg/kg a účinná predsieňová a komorová refraktérna perióda boli určené 5 minút po podaní.

Výsledky boli uvedené ako predĺženie času predsieňovej a komorovej refraktérnej periódy, tj. (účinná refraktérna perióda po podaní) - (účinná refraktérna perióda pred podaním) (milisekundy)

Tabuľka 1

Zlúčenina	Predĺženie času účinnej refraktérnej periódy (milisekundy)	
	Predsieň	Komora
Príklad syntézy č.		
1	40	5
6	23	0
9	27	3

Výsledky

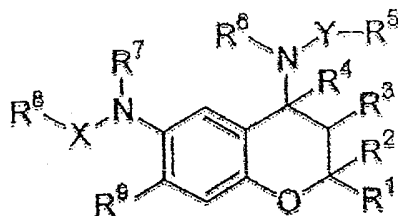
Zlúčeniny, ktoré sú predmetom predkladaného vynálezu, vykázali predlžujúci účinok na účinnú refraktérnu periódu selektívne pre srdcovú predsieň.

Účinky vynálezu

Zlúčeniny, ktoré sú predmetom predkladaného vynálezu, vykazujú predlžujúci účinok na účinnú refraktérnu periódu selektívne pre srdcovú predsieň a môžu byť teda použité ako látky proti fibrilácii predsiení supraventrikulárnym arytmiám, a sú užitočné ako farmaceutiká. Ďalej, pretože zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú malý vplyv na srdcové komory, môžu sa tieto zlúčeniny podieľať na bezpečnej liečbe vyššie uvedených arytmií.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Benzopyránový derivát definovaný vzorcom (I)



(I)

kde

R^1 a R^2 reprezentujú každý nezávisle vodíkový atóm alebo C_{1-6} alkylovú skupinu, v ktorej spomenutá alkylová skupina môže byť voliteľne substituovaná halogénovým atómom, hydroxylovou skupinou alebo C_{1-6} alkoxyskupinou, v ktorej spomenutá alkoxyskupina môže byť voliteľne substituovaná atómom fluóru,

R^3 reprezentuje hydroxylovú skupinu alebo C_{1-6} alkylkarbonyloxyskupinu,

R^4 reprezentuje vodíkový atóm alebo R^3 a R^4 spolu tvoria väzbu,

R^6 reprezentuje vodíkový atóm,

R^7 reprezentuje vodíkový atóm alebo C_{1-6} alkylovú skupinu

X chýba alebo reprezentuje $C=O$ alebo SO_2 ,

R^8 reprezentuje vodíkový atóm alebo C_{1-6} alkylovú skupinu, v ktorej spomenutá alkylová skupina môže byť voliteľne substituovaná hydroxylovou skupinou alebo C_{1-6} alkoxy skupinou,

R^9 reprezentuje vodíkový atóm alebo nitroskupina,

keď R^9 predstavuje vodíkový atóm,

Y reprezentuje C_{3-8} alkylénová skupina alebo $-(CH_2)_m-CR^{11}R^{12}-(CH_2)_n-$, kde m a n reprezentuje každý nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4 a $m + n$ je 2 alebo viac; kde m reprezentuje 0, R^{11} a R^{12} reprezentuje každý nezávisle C_{1-6} alkylová skupina, kde m reprezentuje číslo iné ako 0, R^{11} a R^{12} reprezentuje každý nezávisle C_{1-3} alkylová skupina alebo hydroxylová skupina alebo R^{11} a R^{12} spolu tvoria atóm kyslíka,

R^5 reprezentuje atóm fluóru, trifluorometylová skupina, aminoskupina, C_{1-6} alkylyltioskupina, C_{1-6} alkylaminoskupina, di- C_{1-6} alkylaminoskupina, C_{1-6} alkylkarbonylaminoskupina, C_{1-6} alkylsulfonylamino skupina, aminokarbonylová skupina, C_{1-6} alkylaminokarbonylová skupina, di- C_{1-6} alkylaminokarbonylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonylaminoskupina, aminosulfonylová skupina, C_{1-6} alkylsulfonylová skupina, karboxylová skupina alebo benzoylová skupina, ktorá môže byť voliteľne substituovaná C_{1-6} alkylovou skupinou, C_{1-6} alkoxyskupinou, halogénovým atómom, nitroskupinou alebo kyanoskupinou a

keď R^9 reprezentuje nitroskupinu,

Y reprezentuje C_{4-8} alkylénová skupina, $-(CH_2)_m-CR^{11}R^{12}-(CH_2)_n-$, kde m, n, R^{11} a R^{12} sú rovnaké ako je uvedené vyššie alebo $-(CH_2)_0-O-(CH_2)_p-$, kde o a p reprezentuje každý nezávisle 2, 3 alebo 4,

R^5 reprezentuje vodíkový atóm, atóm fluóru, trifluorometylová skupina, hydroxylová skupina, formamidová skupina, aminoskupina, C_{1-6} alkoxyskupina, C_{3-8} cykloalkylová skupina, C_{1-6} alkylyltioskupina, C_{1-6} alkylaminoskupina, C_{1-6} alkylsulfonylaminoskupina, C_{1-6} aminokarbonylaminoskupina, C_{1-6} alkylaminokarbonylová skupina, di- C_{1-6} alkylaminokarbonylová skupina, C_{1-6} alkylkarbonylová skupina, C_{1-6} alkoxykarbonyl-

skupina, C_{1-6} alkoxylkarbonylaminoskupina, aminosulfonylová skupina, C_{1-6} alkylsulfonylová skupina, karboxylová skupina alebo benzoylová skupina, ktorá môže byť voliteľne substituovaná C_{1-6} alkylovou skupinou, C_{1-6} alkoxyskupinou, halogénovým atómom, nitroskupinou alebo kyanoskupinou;

alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa patentového nároku 1, kde R^1 a R^2 reprezentujú metylovú skupinu, R^3 reprezentuje hydroxylovú skupinu a R^4 reprezentuje atóm vodíka.

3. Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa patentového nároku 2, kde X reprezentuje $C=O$, R^7 reprezentuje atóm vodíka a R^8 reprezentuje metylovú skupinu.

4. Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa patentového nároku 2, kde X chýba, R^7 a R^8 reprezentujú atóm vodíka.

5. Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa patentového nároku 3, kde R^9 reprezentuje atóm vodíka.

6. Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa patentového nároku 3, kde R^9 reprezentuje nitroskupina.

7. Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa patentového nároku 4, kde R^9 reprezentuje atóm vodíka.

8. Benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ podľa patentového nároku 4, kde R^9 reprezentuje nitroskupina.

9. Liek charakterizovaný tým, že obsahuje benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ podľa patentového nároku 1 ako aktívnu zložku.

10. Liek na liečbu arytmie charakterizovaný tým, že obsahuje benzopyránový derivát alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ podľa patentového nároku 1 ako aktívnu zložku.