

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.06.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/190594**
(33) Země priority: **JP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 4/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/JP2002/006012**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/000675**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3469

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 311/68
A 61 K 31/353
A 61 P 9/00

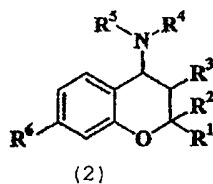
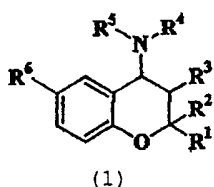
(71) Přihlašovatel:
NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., Tokyo, JP

(72) Původce:
Ohara Yoshio, Funabashi-shi, JP
Ohrai Kazuhiko, Funabashi-shi, JP
Yanagihara Kazufumi, Funabashi-shi, JP
Shigeta Yukihiko, Funabashi-shi, JP
Tsukagoshi Toru, Funabashi-shi, JP
Yamashita Toru, Minamisaitama-gun, JP

(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Substituované benzopyranové deriváty proti
arytmii**

(57) Anotace:
Toto řešení se týká benzopyranových derivátů definovaných vzorcem 1 nebo vzorcem 2, kde R⁴ reprezentuje atom vodíku nebo C₁₋₆ alkylová skupina, R⁵ reprezentuje C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná C₆₋₁₄ arylová skupina nebo heteroarylová skupina, R⁶ reprezentuje C₁₋₆ alkylová skupina, C₁₋₆ alkoxy skupina, halogenový atom, nitro skupina, C(O)NH₂, C(O)NHR⁸ nebo C(O)NR⁸R⁹, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli. Tyto sloučeniny jsou užitečné jako antiarytmické látky.



SUBSTITUOVANÉ BENZOPYRANOVÉ DERIVÁTY PROTI ARYTMIIOblast techniky

Předkládaný vynález se týká substituovaných benzopyranových derivátů majících účinek na prodloužení refrakterní periody, které jsou používány k léčbě arytmií u savců včetně člověka.

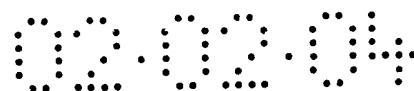
Dosavadní stav techniky

Jako benzopyranové deriváty jsou známy 4-acylaminobenzopyranové deriváty, jejichž příklady uvádí společnost Cromaklim (otevřená patentová přihláška Japanese Patent Application č. Sho 58-67683). O těchto 4-acylaminobenzopyranových derivátech, jejichž příklady uvádí společnost Cromaklim, je známo, že otevírají ATP senzitivní K^+ kanály, a že jsou účinné pro léčbu hypertenze a astmatu, ale neuvádí se zde možnost léčby arytmií v důsledku prodloužení refrakterní periody.

V současnosti mají konvenční antiarytmické látky mající prodlužující účinek na refrakterní periodu jako hlavní funkci (jako jsou například antiarytmické látky z Třídy I klasifikace těchto látek podle Vaughan Williamse, nebo d-sotalol patřící do Třídy III) vysoce nebezpečné arytmogenní účinky, které mohou mezi jiným vést k náhlé smrti v důsledku například torsade de pointes způsobených prodloužením akčního potenciálu komorové svaloviny s korelací k prodloužení refrakterní periody. Jsou proto velmi požadovány látky mající méně nežádoucích účinků.

Popis vynálezu

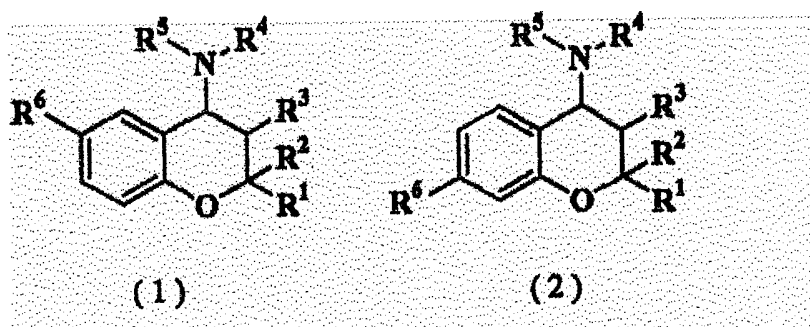
Vynálezci předkládaného vynálezu zkoumali sloučeniny mající prodlužující účinek na refrakterní periodu selektivněji na síňovou svalovinu než na komorovou svalovinu a zjistili, že sloučenina definovaná vzorcem (1) nebo vzorcem (2) má



prodlužující účinek na refrakterní periodu selektivně na síňovou svalovinu bez jakéhokoli vlivu na refrakterní periodu a akční potenciál svaloviny komorové.

Vynálezci předkládaného vynálezu studovali intenzívně benzopyranové deriváty a zjistili, že sloučenina definovaná vzorcem (1) nebo vzorcem (2) má silný prodlužující účinek na refrakterní periodu, a že je užitečná jako antiarytmická látka. Předkládaného vynálezu bylo tedy dosaženo.

Předkládaný vynález se týká benzopyranového derivátu definovaného vzorcem (1) nebo vzorcem (2)



kde

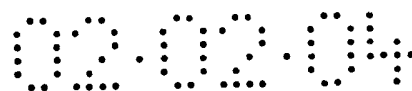
R^1 a R^2 reprezentují každý nezávisle vodíkový atom nebo C_{1-6} alkylovou skupinu (kde řečená alkylová skupina může být volitelně substituovaná halogenovým atomem, C_{1-6} alkoxy skupinou nebo hydroxylovou skupinou);

R^3 reprezentuje hydroxylovou skupinu nebo C_{1-6} alkylkarbonyloxy skupinu,

R^4 reprezentuje vodíkový atom, nebo C_{1-6} alkylovou skupinu;

R^5 reprezentuje C_{1-6} alkylová skupina substituovaná C_{6-14} arylovou skupinou nebo heteroarylovou skupinou [kde řečená C_{1-6} alkylová skupina může být volitelně substituovaná hydroxylová skupina, metylová skupina, a řečená C_{6-14} arylová skupina nebo heteroarylová skupina může být volitelně substituovaná 1 až 3

R^7 (kde R^7 může být volitelně substituován halogenovým atomem, nitro skupinou, kyano skupinou, hydroxylovou skupinou, formylovou skupinou, formamidovou skupinou, amino skupinou, C_{1-6} alkylovou skupinou, C_{1-6} alkoxy skupinou (kde řečená C_{1-6}



alkylová skupina, C_{1-6} alkoxy skupina mohou být nezávisle substituovány halogenovým atomem), C_{3-6} cykloalkylovou skupinou, C_{1-6} alkylamino skupinou di- C_{1-6} alkylamino skupinou, C_{1-6} alkylkarbonylamino skupinou, C_{1-6} alkylsulfonylamino skupinou, aminokarbonyl skupinou, C_{1-6} alkylaminokarbonyl skupinou, di- C_{1-6} alkylaminokarbonyl skupinou, C_{1-6} alkylkarbonyl skupinou, C_{1-6} alkoxykarbonyl skupinou, aminosulfonyl skupinou, C_{1-6} alkylsulfonyl skupinou, karboxylovou skupinou nebo benzoylovou skupinou (kde řečená benzoylová skupina může být volitelně substituovaná C_{1-6} alkylovou skupinou, C_{1-6} alkoxy skupinou, halogenovým atomem, nitro skupinou nebo mkyano skupinou), nebo nevětvenou C_{5-8} alkylovou skupinou (kde řečená C_{5-8} alkylová skupina může být volitelně substituovaná atomem fluoru nebo hydroxylovou skupinou);

R^6 reprezentuje C_{1-6} alkylová skupina (kde řečená alkylová skupina může být volitelně substituovaná hydroxylovou skupinou, karboxylovou skupinou, amino skupinou, C_{1-6} alkylamino skupinou, di- C_{1-6} alkylamino skupinou, $C(O)OR^8$, $NHSO_2R^8$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$ nebo $C(O)NR^8R^9$ (kde R^8 a R^9 reprezentují nezávisle na sobě C_{1-6} alkylovou skupinu substituovanou C_{6-14} arylovou skupinou nebo heteroarylovou skupinou nebo C_{1-6} alkylovou skupinou), C_{1-6} alkoxy skupinou, halogenovým atomem, nitro skupinou, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$ nebo $C(O)NR^8R^9$ (kde R^8 a R^9 reprezentují nezávisle na sobě C_{1-6} alkylovou skupinu substituovanou C_{6-14} arylovou skupinou nebo heteroarylovou skupinou nebo C_{1-6} alkylovou skupinou];
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučenina podle předkládaného vynálezu má silný prodlužující účinek na refrakterní periodu a může být použita jako lék pro léčbu arytmií.

Příslušné substituenty pro sloučeninu (1) podle předkládaného vynálezu jsou konkrétně definovány níže.

Dále v této specifikaci "n" zde znamená normální, "i" znamená izo, "s" znamená sekundární, "t" znamená terciární, "c" znamená cyklo a "p" znamená para.

Příklady C_{1-6} alkylové skupiny jsou například metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, i-pentyl, neopentyl, 2,2-dimethylpropyl, 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, trifluorometyl, trifluoroetyl, pentafluoroetyl, kyanometyl, hydroxymetyl, a podobně.

Přednostně mohou být zmíněny metyl, etyl, n-propyl, i-propyl a n-butyl.

Příklady halogenového atomu jsou například atom fluóru, chlóru, brómu a jódu. Přednostně může být zmíněn atom fluóru, chlóru a brómu.

Příklady C_{1-6} alkoxy skupiny jsou například metoxy, trifluorometoxy, etoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, s-butoxy, t-butoxy, 1-pentyloxy, 2-pentyloxy, 3-pentyloxy, i-pentyloxy, neopentyloxy, 2,2-dimethylpropoxy, 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, a podobně.

Přednostně mohou být zmíněny metoxy, etoxy, n-propoxy a i-propoxy.

Příklady C_{1-6} alkylkarbonyloxy skupiny jsou například metylkarbonyloxy, etylkarbonyloxy, n-propylkarbonyloxy, i-propylkarbonyloxy, n-butylkarbonyloxy, i-butylkarbonyloxy, s-butylkarbonyloxy, t-butylkarbonyloxy, 1-pentylkarbonyloxy, 2-

pentylkarbonyloxy, 3-pentylkarbonyloxy, i-pentylkarbonyloxy, neopentylkarbonyloxy, t-pentylkarbonyloxy, 1-hexylkarbonyloxy, 2-hexylkarbonyloxy, 3-hexylkarbonyloxy, 1-metyl-n-pentylkarbonyloxy, 1,1,2-trimetyl-n-propylkarbonyloxy, 1,2,2-trimetyl-n-propylkarbonyloxy, 3,3-dimetyl-n-butylkarbonyloxy, a podobně.

Přednostně mohou být zmíněny metylkarbonyloxy, etylkarbonyloxy, n-propylkarbonyloxy, i-propylkarbonyloxy, n-butylkarbonyloxy a t-butylkarbonyloxy.

Příklady C_{6-14} arylové skupiny jsou například fenyl, bifenylyl, naftyl, antryl, fenantryl, a podobně.

Přednostně může být zmíněn fenyl.

Příklady heteroarylové skupiny jsou například 2-thienylová skupina, 3-thienylová skupina, 2-furylová skupina, 3-furylová skupina, 2-pyranylová skupina, 3-pyranylová skupina, 4-pyranylová skupina, 2-benzofuranylová skupina, 3-benzofuranylová skupina, 4-benzofuranylová skupina, 5-benzofuranylová skupina, 6-benzofuranylová skupina, 7-benzofuranylová skupina, 1-isobenzofuranylová skupina, 4-isobenzofuranylová skupina, 5-isobenzofuranylová skupina, 2-benzothienylová skupina, 3-benzothienylová skupina, 4-benzothienylová skupina, 5-benzothienylová skupina, 6-benzothienylová skupina, 7-benzothienylová skupina, 1-isobenzothienylová skupina, 4-isobenzothienylová skupina, 5-isobenzothienylová skupina, 2-chromenylová skupina, 3-chromenylová skupina, 4-chromenylová skupina, 5-chromenylová skupina, 6-chromenylová skupina, 7-chromenylová skupina, 8-chromenylová skupina, 1-pyrolylová skupina, 2-pyrolylová skupina, 3-pyrolylová skupina, 1-imidazolylová skupina, 2-imidazolylová skupina, 4-imidazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina, 3-pyrazolylová skupina, 4-pyrazolylová skupina, 2-

thiazolylová skupina, 4-thiazolylová skupina, 5-thiazolylová skupina, 3-isothiazolylová skupina, 4-isothiazolylová skupina, 5-isothiazolylová skupina, 2-oxazolylová skupina, 4-oxazolylová skupina, 5-oxazolylová skupina, 3-isooxazolylová skupina, 4-isooxazolylová skupina, 5-isooxazolylová skupina, 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina, 4-pyridylová skupina, 2-pyridinylová skupina, 2-pyrimidinylová skupina, 4-pyrimidinylová skupina, 5-pyrimidinylová skupina, 3-pyridazinylová skupina, 4-pyridazinylová skupina, 1-indolizinylová skupina, 2-indolizinylová skupina, 3-indolizinylová skupina, 5-indolizinylová skupina, 6-indolizinylová skupina, 7-indolizinylová skupina, 8-indolizinylová skupina, 1-isoindolylová skupina, 4-isoindolylová skupina, 5-isoindolylová skupina, 1-indolylová skupina, 2-indolylová skupina, 3-indolylová skupina, 4-indolylová skupina, 5-indolylová skupina, 6-indolylová skupina, 7-indolylová skupina, 1-indazolylová skupina, 2-indazolylová skupina, 3-indazolylová skupina, 4-indazolylová skupina, 5-indazolylová skupina, 6-indazolylová skupina, 7-indazolylová skupina, 2-chinolylová skupina, 3-chinolylová skupina, 4-chinolylová skupina, 5-chinolylová skupina, 6-chinolylová skupina, 7-chinolylová skupina, 8-chinolylová skupina, 1-isochinolylová skupina, 3-isochinolylová skupina, 4-isochinolylová skupina, 5-isochinolylová skupina, 6-isochinolylová skupina, 7-isochinolylová skupina, 8-isochinolylová skupina, 1-ftalazinylová skupina, 5-ftalazinylová skupina, 6-ftalazinylová skupina, 2-naftyridinylová skupina, 3-naftyridinylová skupina, 4-naftyridinylová skupina, 2-chinoxalinylová skupina, 5-chinoxalinylová skupina, 6-chinoxalinylová skupina, 2-chinazolinylová skupina, 4-chinazolinylová skupina, 5-chinazolinylová skupina, 6-chinazolinylová skupina, 7-chinazolinylová skupina, 8-chinazolinylová skupina, a podobně.

Přednostně může být zmíněna 2-pyridylová skupina, 3-

pyridylová skupina a 4-pyridylová skupina.

Příklady C_{3-6} cykloalkylové skupiny jsou například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, a podobně.

Přednostně může být zmíněn cyklopropyl, cyklobutyl a cyklohexyl.

Příklady C_{1-6} alkylamino skupiny jsou například 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, neopentylamino, 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, 3,3-dimetyl-n-butylamino, a podobně.

Přednostně může být zmíněn metylamino, etylamino, n-propylamino, i-propylamino a n-butylamino.

Příklady C_{1-6} alkylamino skupiny jsou například dimethylamino, diethylamino, 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-neopentylamino, 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 (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, s-butyl(t-butyl)amino, s-butyl(c-butyl)amino, t-butyl(c-butyl)amino, a podobně.

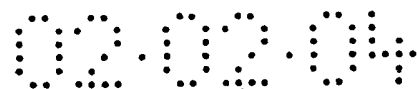
Přednostně může být zmíněn dimethylamino, dietylamino, di-n-propylamino, di-i-propylamino a di-n-butylamino.

Příklady C_{1-6} alkylkarbonylaminové skupiny jsou například metylkarbonylamino, etylkarbonylamino, n-propylkarbonylamino, i-propylkarbonylamino, n-butylkarbonylamino, i-butylkarbonylamino, s-butylkarbonylamino, t-butylkarbonylamino,

1-pentylkarbonylamino, 2-pentylkarbonylamino, 3-pentylkarbonylamino, i-pentylkarbonylamino, neopentylkarbonylamino, t-pentylkarbonylamino, 1-hexylkarbonylamino, 2-hexylkarbonylamino, 3-hexylkarbonylamino, a podobně.

Přednostně může být zmíněn metylkarbonylamino, etylkarbonylamino, n-propylkarbonylamino, i-propylkarbonylamino a n-butylkarbonylamino.

Příklady C_{1-6} alkylsulfonylaminové skupiny jsou například metylsulfonylamino, etylsulfonylamino, n-propylsulfonylamino,



i-propylsulfonylamino,	n-butylsulfonylamino,	i-
butylsulfonylamino,	s-butylsulfonylamino,	t-
butylsulfonylamino,	1-pentylsulfonylamino,	2-
pentylsulfonylamino,	3-pentylsulfonylamino,	i-
pentylsulfonylamino,	neopentylsulfonylamino,	t-
pentylsulfonylamino,	1-hexylsulfonylamino,	2-

hexylsulfonylamino, 3-hexylsulfonylamino, a podobně.

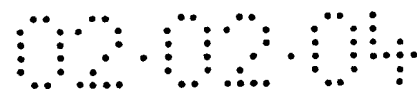
Přednostně může být zmíněn metylsulfonylamino, etylsulfonylamino, n-propylsulfonylamino, i-propylsulfonylamino a n-butylsulfonylamino.

Příklady C_{1-6} alkylaminokarbonylové skupiny jsou například metylaminokarbonyl, etylaminokarbonyl, n-propylaminokarbonyl, i-propyl-aminokarbonyl, n-butylaminokarbonyl, i-butylaminokarbonyl, s-butylaminokarbonyl, t-butylaminokarbonyl, 1-pentylaminokarbonyl, 2-pentylaminokarbonyl, 3-pentyl-aminokarbonyl, i-pentylaminokarbonyl, neopentylaminokarbonyl, t-pentylaminokarbonyl, 1-hexylaminokarbonyl, 2-hexylaminokarbonyl, 3-hexylaminokarbonyl, a podobně.

Přednostně může být zmíněn metylaminokarbonyl, etylaminokarbonyl, n-propylaminokarbonyl, i-propylaminokarbonyl a n-butylamino-karbonyl.

Příklady di- C_{1-6} alkylaminokarbonylové skupiny jsou například dimethylaminokarbonyl, diethylaminokarbonyl, di-n-propylaminokarbonyl, di-i-propylaminokarbonyl, di-c-propylamino

karbonyl, 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, di-3-hexylaminokarbonyl, a podobně.

Přednostně může být zmíněn dimethylaminokarbonyl, dietylamínokarbonyl, di-n-propylaminokarbonyl, di-i-propylaminokarbonyl, di-c-propylaminokarbonyl a di-n-butyl-aminokarbonyl.

Příklady C_{1-6} alkylkarbonylové skupiny jsou například 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, 3-hexylkarbonyl, a podobně.

Přednostně může být zmíněn metylkarbonyl, etylkarbonyl, n-propylkarbonyl, i-propylkarbonyl a n-butylkarbonyl.

Příklady C_{1-6} alkoxykarbonylové skupiny jsou například 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, 3-hexyloxykarbonyl, a podobně.

Přednostně může být zmíněn metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, n-propoxykarbonyl, i-propoxykarbonyl, n-butoxykarbonyl, i-butoxykarbonyl, s-butoxykarbonyl a t-butoxykarbonyl.

Příklady C_{1-6} alkylsulfonylové skupiny jsou například metansulfonyl, etansulfonyl, a podobně.

Příklady nevětvené C_{5-8} alkylové skupiny jsou například n-pentylová skupina, 5-hydroxy-n-pentylová skupina, 5-trifluoro-n-pentylová skupina, n-hexylová skupina, 6-hydroxy-n-hexylová skupina, 6-trifluoro-n-hexylová skupina, n-heptylová skupina, n-oktylová skupina, a podobně.

Přednostně může být zmíněna n-pentylová skupina, n-hexylová skupina.

Jako přednostní sloučeniny použité v předkládaném vynálezu mohou být zmíněny následující sloučeniny.

(1) Benzopyranový derivát definovaný vzorcem (1) nebo vzorcem (2), nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde R^1 i R^2 reprezentují metylovou skupinu, R^3 reprezentuje hydroxylovou skupinu a R^4 reprezentuje atom vodíku.

(2) Benzopyranový derivát nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli popsané výše (1), kde R^5 reprezentuje C_{1-6} alkylovou skupinu substituovanou C_{6-14} arylovou skupinu.

(3) Benzopyranový derivát nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli popsané výše (2), kde R^6 reprezentuje nitro skupina.

(4) Benzopyranový derivát definovaný vzorcem (2) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli popsané výše (3).

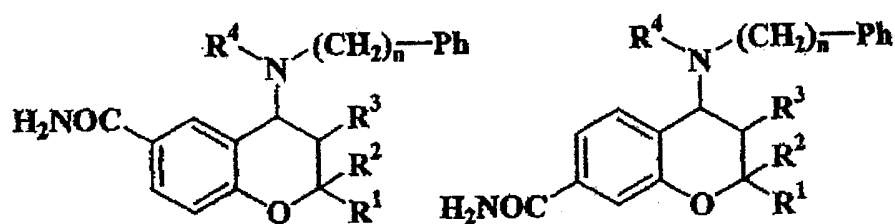
(5) Benzopyranový derivát nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli popsané výše (2), kde R^6 reprezentuje $C(O)NH_2$.

(6) Benzopyranový derivát nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli popsané výše (2), kde R^6 reprezentuje

metylová skupina.

Konkrétní příklady sloučenin, které mohou být použity v předkládaném vynálezu jsou uvedeny níže, ale předkládaný vynález není tímto omezen. Navíc "Me" znamená metylová skupina, "Et" znamená etylová skupina, "Pr" znamená propylová skupina, "Bu" znamená butylová skupina, "Pen" znamená pentylová skupina, "Hex" znamená hexylová skupina, "Ph" znamená fenylová skupina, "o" znamená "orto", "m" "me" znamená "meta" a "p" znamená "para".

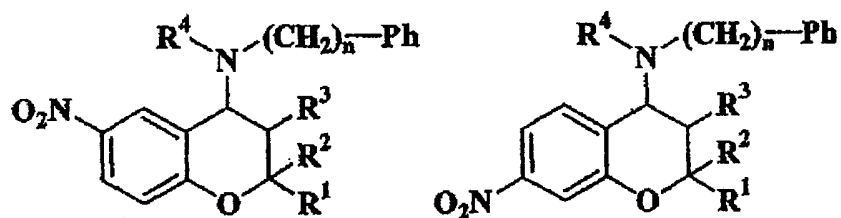
Tabulka 1



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
H	H	OH	H	0
Me	Me	OH	Me	1
Me	Me	OH	Et	2
Me	Me	OH	n-Pr	3
Me	Me	OH	i-Pr	4
Me	Me	OH	n-Bu	0
Me	Me	OH	i-Bu	1
Me	Me	OH	t-Bu	2
Me	Me	OH	n-Pen	3
Me	Me	OH	n-Hex	4
Me	Me	OH	H	2
Me	Me	OH	Me	2
Me	Me	OH	Et	3
Me	Me	OCOMe	H	2

Me	Me	OCOEt	H	2
Me	Me	OH	H	1
Me	Me	OH	H	2
Me	Me	OH	H	3
Me	Me	OH	H	4
Et	Et	OH	H	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	3

Tabulka 2

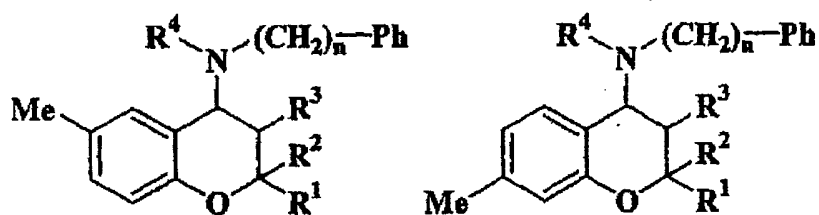


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
H	H	OH	H	0
Me	Me	OH	Me	1
Me	Me	OH	Et	2
Me	Me	OH	n-Pr	3
Me	Me	OH	i-Pr	4
Me	Me	OH	n-Bu	0
Me	Me	OH	i-Bu	1
Me	Me	OH	t-Bu	2
Me	Me	OH	n-Pen	3
Me	Me	OH	n-Hex	4
Me	Me	OH	H	2

00.00.04

Me	Me	OH	Me	2
Me	Me	OH	Et	3
Me	Me	OCOMe	H	2
Me	Me	OCOEt	H	2
Me	Me	OH	H	1
Me	Me	OH	H	2
Me	Me	OH	H	3
Me	Me	OH	H	4
Et	Et	OH	H	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	3

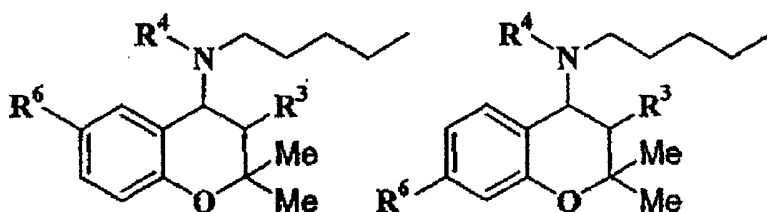
Tabulka 3



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
H	H	OH	H	0
Me	Me	OH	Me	1
Me	Me	OH	Et	2
Me	Me	OH	n-Pr	3
Me	Me	OH	i-Pr	4
Me	Me	OH	n-Bu	0
Me	Me	OH	i-Bu	1
Me	Me	OH	t-Bu	2
Me	Me	OH	n-Pen	3
Me	Me	OH	n-Hex	4
Me	Me	OH	H	2
Me	Me	OH	Me	2

Me	Me	OH	Et	3
Me	Me	OCOMe	H	2
Me	Me	OCOEt	H	2
Me	Me	OH	H	1
Me	Me	OH	H	2
Me	Me	OH	H	3
Me	Me	OH	H	4
Et	Et	OH	H	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	3

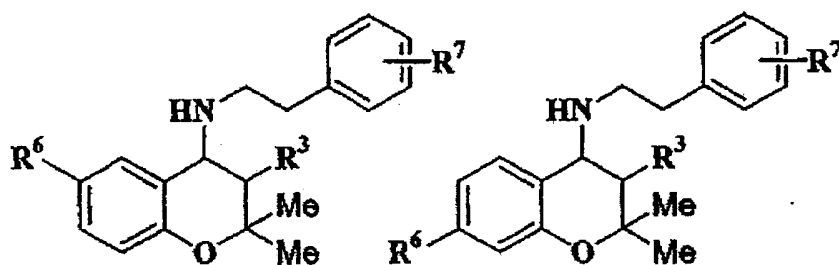
Tabulka 4



R ³	R ⁴	R ⁶
OH	H	Me
OH	Me	Et
OH	Et	n-Pr
OH	n-Pr	n-Bu
OH	i-Pr	t-Bu
OH	n-Bu	n-Pen
OH	i-Bu	n-Hex
OH	t-Bu	CH ₂ OH
OH	n-Pen	CH ₂ NH ₂
OH	n-Hex	CH ₂ NHMe

OH	H	CH ₂ NMe ₂
OH	Me	CH ₂ COOEt
OH	Et	CH ₂ CONH ₂
OCOMe	H	MeO
OCOEt	H	EtO
OH	H	Cl
OH	H	F
OH	H	Br
OH	H	NO ₂
OH	H	CONH ₂
OH	H	CONHMe
OH	H	CONMe ₂
OH	H	Me
OH	H	CONH ₂
OH	H	CONH ₂
OH	H	CONH ₂
OH	H	CONH ₂
OH	H	CONH ₂
OH	H	CONH ₂

Tabulka 5



R ³	R ⁷
OH	p-F
OH	p-Cl
OH	p-Br
OH	m-F
OH	m-Cl
OH	o-F

OH	o-Cl
OH	p-NO ₂
OH	p-CN
OH	p-OH
OH	m-OH
OH	o-OH
OH	p-CHO
OCOMe	p-CONH ₂
OCOEt	p-NH ₂
OH	p-F
OH	p-OMe
OH	o-OMe
OH	p-cHex
OH	p-NHMe
OH	p-NMe ₂
OH	p-NHCOMe
OH	p-COMe
OH	p-F
OH	p-Cl
OH	m-F
OH	m-Cl
OH	o-F
OH	o-Cl

Sloučenina podle předkládaného vynálezu má asymetrické uhlíkové atomy v pozici 3 a 4, jsou tedy přítomny jejich optické izomery na základě asymetrických uhlíkových atomů. Pro použití předkládaného vynálezu mohou být tedy použity opticky aktivní substance, jako například racemické modifikace. Dále mohou být použity cis- a trans- izomery založené na konfiguraci v pozici 3 a 4, ale trans-izomer je preferován.

Dále, mohou-li sloučeniny tvořit soli, mohou být také jako aktivní složky použity jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí jsou například hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, metansulfonáty, acetáty, benzoáty, tartaráty, fosfáty, laktáty, maleáty, fumaráty, maláty, glukonáty, salicyláty, a podobně.

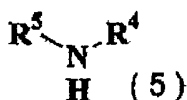
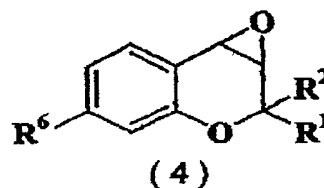
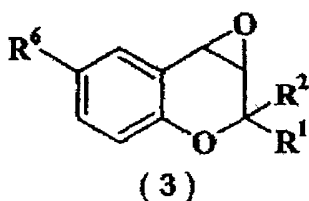
Přednostně mohou být zmíněny hydrochloridy, metansulfonáty a maleáty.

Ilustrován je způsob přípravy sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny definované vzorcem (1) nebo vzorcem (2) mohou být získány reakcí sloučeniny definované vzorcem (3) nebo vzorcem (4) se sloučeninou (5) v inertním rozpouštědle, jak je uvedeno v reakčním schématu popsaném níže.

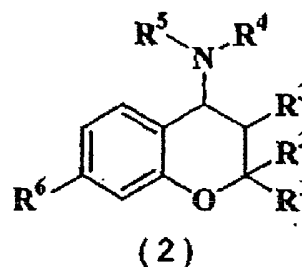
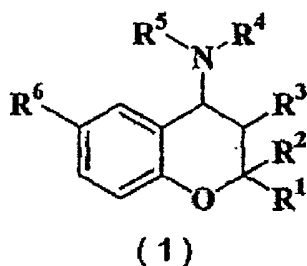
Sloučenina definovaná vzorcem (3) nebo vzorcem (4) může být syntetizována podle známých způsobů (způsoby popsané v publikaci J. M. Evans et al., J. Med. Chem. 1984, 27,1127; J. Med. Chem. 1986, 29, 2194; J. T. North et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 3397; stejně tak jako v otevřené přihlášce Japanese Patent Application č. Sho 56-57785, Japanese Patent Application č. Sho 56-57786, Japanese Patent Application č. Sho 58-188880, Japanese Patent Application č. Hei 2-141, Japanese Patent Application č. Hei 10-87650 a Japanese Patent Application č. Hei 11-209366, a podobně.).

nebo



(kyselý katalyzátor) >

nebo



Jako rozpouštědla použitá reakci sloučeniny definované vzorcem (3) nebo vzorcem (4) se sloučeninou (5) mohou být zmíněna následující rozpouštědla.

Sulfoxidová rozpouštědla exemplifikovaná dimetylsulfoxidem; amidová rozpouštědla exemplifikovaná dimetylformamidem nebo dimethylacetamidem; éterová rozpouštědla exemplifikovaná etyléterem, dimetoxyetanem nebo tetrahydrofuranem; halogenová rozpouštědla exemplifikovaná dichlorometanem, chloroformem a dichloroetanem; nitrilová rozpouštědla exemplifikovaná acetonitrilem a propionitrilem; aromatická uhlovodíková rozpouštědla exemplifikovaná benzenem a toluenem; uhlovodíková rozpouštědla exemplifikovaná hexanem a heptanem; a esterová rozpouštědla exemplifikovaná etylacetátem. Reakce může být dále provedena v nepřítomnosti jakéhokoli rozpouštědla. Přednostně mohou být zmíněna éterová a nitrilová rozpouštědla.

Reakční teplota je obecně od -80°C do teploty zpětného chlazení reakčního rozpouštědla, přednostně od -10°C do 100°C .

Molární poměr reakčních materiálů je v rozmezí 0.5-20.0, přednostně 1.0-10.0, pro sloučeninu (5)/sloučeninu (3) nebo sloučeninu (5)/sloučeninu (4).

V reakci může být použit kyselý katalyzátor.

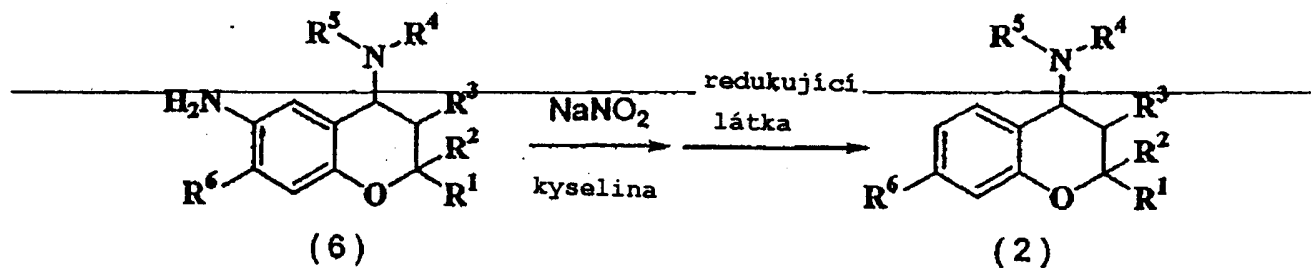
Jako příklady použitých kyselých katalyzátorů mohou být zmíněny například anorganické kyseliny exemplifikované chlorovodíkovou

kyselinou a sírovou kyselinou, a Lewisovy kyseliny exemplifikované aluminum chloridem, titanium tetrachloridem, boron trifluoridem dietyl éterovým komplexem, perchlorovou kyselinou, lithium perchlorátem, lithium bromidem a yterbium trifluorometansulfonátem, a podobně.

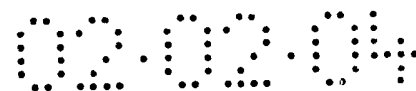
Přednostně může být zmíněn lithium bromid, perchlorová kyselina a lithium perchlorát.

Sloučeniny definované vzorcem (2) mohou být získány po diazotizaci sloučeniny definované vzorcem (6) následované redukční deaminační reakcí, jak je uvedeno v reakčním schématu popsaném níže (způsob popsaný v otevřené přihlášce Japanese Patent Application č. Sho 52-91866).

Sloučeniny definované vzorcem (6) mohou být syntetizovány podle známých způsobů (způsoby popsané v publikacích J. M. Evans et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1127; J. Med. Chem. 1986, 29, 2194; stejně tak jako v otevřených přihláškách Japanese Patent Application č. Sho 56-57785, Japanese Patent Application č. Sho 56-57786, Japanese Patent Application č. Sho 58-188880, Japanese Patent Application č. Hei 2-141, Japanese Patent Application č. Hei 10-87650 a Japanese Patent Application č. Hei 11-209366, Japanese Patent Application č. 2001-151767, a podobně.).



Příklady kyseliny, která může být použita pro diazotizaci, jsou například chlorovodíková kyselina, sírová kyselina, a podobně.

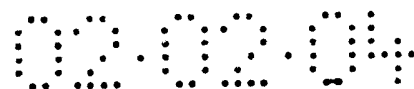


Příklady redukující látky, která může být použita v redukční deaminační reakci diazoniové soli jsou například alkohol exemplifikovaný metanolem a etanolem, hypofosforečná kyselina, borohydrid sodný, a podobně, ale preferovaná je hypofosforečná kyselina.

Syntézy opticky aktivních sloučenin mezi sloučeninami definovanými vzorcem (1) nebo vzorcem (2) mohou být získány využitím optických rezolučních metod (otevřená přihláška Japanese Patent Application č. Hei 3-141286, U.S. Patent No. 5,097,037 a European Patent No. 409,165).

Syntézy opticky aktivních sloučenin mezi sloučeninami definovanými vzorcem (3) nebo vzorcem (4) mohou být dále získány využitím asymetrických syntetických metod (Japanese National Publication č. Hei 5-507645, otevřená přihláška Japanese Patent Application č. Hei 5-301878, Japanese Patent Application č. Hei 7-285983, European Patent č. 535377 a U.S. Patent č. 5420314).

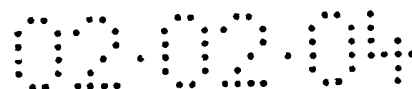
Jak je popsáno výše, vynálezci předkládaného vynálezu zjistili, že sloučenina definovaná vzorcem (1) nebo vzorcem (2) má silný prolongační účinek na refraktorní periodu. Prolongační účinek na refraktorní periodu je jedním z mechanismů antiarytmického účinku a je důležitým indikátorem, který může být brán v úvahu při posuzování účinnosti na klinické arytmie. Konvenční antiarytmické látky mající prolongační účinek na refraktorní periodu jako hlavní mechanismus (například d-sotalol patřící do Třídy III antiarytmických látek v klasifikaci podle Vaughan Williamse) způsobovaly terapeutické problémy indukci vysoce nebezpečných arytmií vedoucích k náhlé smrti v důsledku mezi jinými například *torsades de pointes* z důvodu prodloužení akčního potenciálu ve svalovině komory korelovaného s prolongačním účinkem na refraktorní periodu představující tak terapeutický problém zejména u arytmií síňové svaloviny



(například supraventrikulární tachykardie, síňový flutter, fibrilace síní, a podobně.

Aby bylo možno vyřešit tyto problémy, vynálezci předkládaného vynálezu zkoumali sloučeniny mající prodlužující účinek na refrakterní periodu selektivněji na síňovou svalovinu než na komorovou svalovinu a zjistili, že sloučenina definovaná vzorcem (1) nebo vzorcem (2) má prodlužující účinek na refrakterní periodu selektivně na síňovou svalovinu bez jakéhokoli vlivu na refrakterní periodu a akční potenciál svaloviny komorové. Rozdíl mezi zjištěními vynálezců předkládaného vynálezu a dosavadními poznatky je v zajištění prolongačního účinku na refrakterní periodu selektivně pro svalovinu síní touto skupinou sloučenin, což může být dokázáno tím, že nedochází k ovlivnění trvání akčního potenciálu izolované svaloviny komor a k ovlivnění QT na elektrokardiogramu anestetizovaného zvířete. Z výše uvedeného vyplývá, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu nevykazují žádný indukující účinek na arytmie svaloviny komor, podílejí se tedy na mnohem bezpečnějším použití u arytmií zejména svaloviny síní ve srovnání s dosavadním stavem techniky. Předkládané technické znalosti jsou prospěšné pro terapeutické nebo preventivní použití jako látky proti fibrilaci síní, látky proti flutteru síní a látky proti síňové tachykardii mající vztah k paroxysmální, chronické, preoperativní, intraoperační nebo pooperační síňové arytmií, pro prevenci progresu vedoucí k embolii v důsledku arytmií síňového původu, pro prevenci progresu vedoucí k ventrikulární arytmií nebo tachykardii na podkladě síňové arytmiie nebo tachykardii, a zabránění ohrožení života v důsledku preventivního účinku na síňové arytmie nebo tachykardie vedoucí ke komorové arytmií nebo tachykardii.

Předkládaný vynález poskytuje farmaceutický přípravek nebo veterinární farmaceutický přípravek obsahující sloučeninu definovanou vzorcem (1) nebo vzorcem (2) v účinném množství



pro tyto léčby.

Jako formy podání pro sloučeninu podle předkládaného vynálezu mohou být zmíněny parenterální podávací formy, například injekce (subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intraperitoneální injekce), masti, čípky, aerosoly, a podobně, a perorální podávací formy, například tablety, kapsle, granule, pilulky, sirupy, roztoky, emulze, suspenze, a podobně.

Farmaceutický nebo veterinární farmaceutický přípravek popsany výše obsahuje sloučeninu podle předkládaného vynálezu v množství zhruba 0.01-99.5%, přednostně zhruba 0.1-30%, na základě celkové váhy přípravku.

Navíc ke sloučenině podle předkládaného vynálezu nebo přípravku obsahujícího sloučeninu, mohou být obsaženy další farmaceuticky nebo veterinárně farmaceuticky aktivní sloučeniny.

Tyto přípravky mohou dále obsahovat celou řadu sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které má být použito pro klinické podání se může lišit v závislosti na věku, váze a senzitivitě pacienta, symptomatickém onemocnění, a podobně, ale účinné množství pro klinické podání je pro dospělého obecně zhruba 0.003-1.5 g, přednostně 0.01-0.6 g na den. Pokud je to však nezbytné, může být použito množství mimo výše uvedené rozmezí.

Sloučenina podle předkládaného vynálezu je formulovaná pro podání konvenčními farmaceutickými prostředky.

To znamená, že tablety, kapsle, granule a pilulky pro perorální podání jsou připraveny za použití excipientních

látek, jako jsou například sacharóza, laktóza, glukóza, škrob a manitol; vazebných látek, jako jsou například hydroxypropyl celulóza, sirup, arabská guma, želatina, sorbitol, tragakant, metylcelulóza a polyvinyl pyrolidon; dezintegračních látek, jako jsou například škrob, karboxymetyl celulóza nebo její kalciová sůl, mikrokystalická celulóza a polyetylen glykol; lubrikačních látek, jak jsou například talek, magnézium nebo kalcium stearát a silika; lubrikačních látek, jako jsou například laurát sodný a glycerol, a podobně.

Injekce, roztoky, emulze, suspenze, sirupy a aerosoly jsou připraveny za použití rozpouštědel pro aktivní složky, jako jsou například voda, etylalkohol, isopropylalkohol, propylenglykol, 1,3-butylen glykol a polyetylen glykol; surfaktanty, jako jsou například ester sorbitan mastné kyseliny, ester polyoxyetylen sorbitan mastné kyseliny, ester polyoxyetylen mastné kyseliny, polyoxyetylen éter hydrogenovaného ricinového oleje a lecitin; suspendujících látek, jak jsou například karboxymetyl sodná sůl, deriváty celulózy, jako jsou například metylcelulóza, tragakant a přirozené gumy, jako jsou například arabská guma; konzervačních látek, jako jsou například estery p-hydroxybenzoové kyseliny, benzalkonium chlorid a soli sorbové kyseliny, a podobně.

Pro masti, které jsou transdermálně adsorptivními farmaceutiky, jsou použity například bílá vazelína, tekutý parafín, vyšší alkoholy, Makrogolové masti, hydrofilní masti, vodné gelové báze, a podobně.

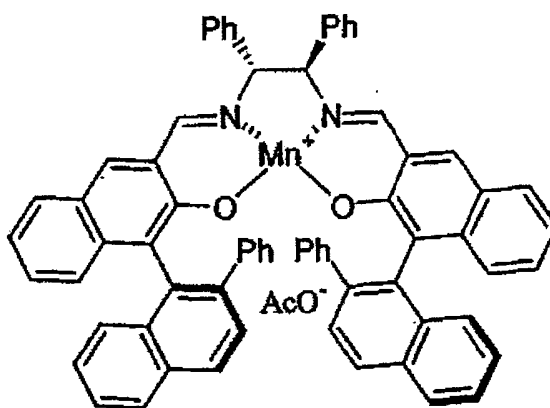
Čípky jsou připraveny za použití, například, kakaových tuků, polyetylen glykolu, lanolinu, triglyceridu mastné kyseliny, kokosového oleje, polysorbátu, a podobně.

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález je ilustrován detailně Příklady provedení vynálezu, které následují, ale předkládaný vynález není omezen

těmito Příklady.

Salen manganový komplex dále znamená opticky aktivní sloučeninu definovanou vzorcem uvedeným níže, která byla syntetizována podle způsobu podobnému způsobu popsanému v otevřené patentové přihlášce Japanese Patent Application č. Hei 7-285983.

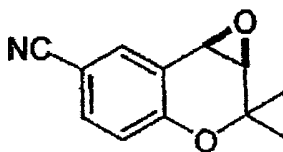


(3R*, 4S*)-6-amino-3, 4-dihydro-2, 2-dimethyl-7-nitro-4-(2'-fenetylamino)-2H-1-benzopyran-3-ol použitý jako výchozí materiál v Příkladu syntézy 6 byl navíc připraven zahříváním sloučeniny syntetizované podle způsobu popsaného v otevřené přihlášce Japanese Patent Application č. 2001-151767 (Příklad syntézy 72) v etanolu a 35% chlorovodíkové kyselině.

Příklady syntézy

Referenční syntéza Příklad 1

(3R*, 4R*)-6-kyano-3, 4-epoxy-3, 4-dihydro-2, 2-dimethyl-2H-1-benzopyran



K roztoku (34 ml) etylacetátu obsahujícího 3.4 g (18 mmol) 6-

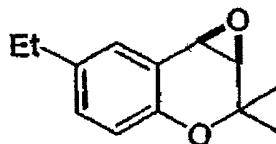
kyano-2,2-dimetyl-2H-1-benzopyranu (syntetizovaného podle způsobu popsaného v SYNTHESIS, 1995, 707), byly přidány při pokojové teplotě salen manganový komplex (0.56g, 0.54 mmol), 4-(3-fenylpropyl)-pyridinoxid) (0.42 g, 1.8 mmol) a vodný roztok chlornanu sodného (21 g, 12.8 %wt, 36 mmol), a poté byla směs promíchávána jednu hodinu při pokojové teplotě. Po filtraci na Celitu po přidání vody byla organická fáze separována, promyta vodným nasyceným roztokem chloridu sodného, a vysušena sulfátem anhydridu sodného. Po oddestilování rozpouštědla bylo residuum purifikováno chromatografií na koloně silika gelu (hexan:aceton = 5:1), a poté rekrystalizovány z etylacetátu-hexanu k získání 2.05 g zamýšlené sloučeniny ve formě světle hnědých krystalů (výtěžek 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 1.30 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.54 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=1.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=1.9$ Hz, 1H). MS(EI)m/z: 145 (bp), 201

bod tání 145.3-146.6°C $[\alpha]_D^{25}=74.7$ ($c=1.0$, CHCl_3)

Referenční syntéza Příklad 2

(3R*, 4R*)-3, 4-epoxy-6-ethyl-3, 4-dihydro-2, 2-dimetyl-2H-1-benzopyran



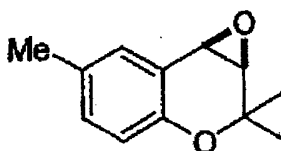
K roztoku (2 ml) etyl acetátu obsahujícího 100 mg (0.53 mmol) 6-ethyl-2, 2-dimetyl-2H-1-benzopyranu (syntetizovaného podle způsobu popsaného v otevřené patentové přihlášce Japanese Patent Application č. Sho 62-273972), byly přidány při pokojové teplotě salen manganový komplex (17 mg, 0.016 mmol), 4-(3-fenylpropyl)-pyridinoxid) (12 mg, 0.053 mmol) a vodný roztok

chlornanu sodného (0.96 g, 1.14 Kg/mol, 1.1 mmol), a směs byla promíchávána dvě hodiny při pokojové teplotě. Po filtaci na Celitu po přidání vody byla organická fáze separována, promyta vodným nasyceným roztokem chloridu sodného, a vysušena sulfátem anhydridu sodného. Po oddestilování rozpouštědla bylo residuum purifikováno chromatografií na koloně silika gelu (chloroform) k získání 75 mg zamýšlené sloučeniny ve formě hnědé olejové substance (výtěžek 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 1.21-1.24 (m, 6H), 1.57 (s, 3H), 2.54-2.59 (m, 2H), 3.47 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=2.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.2$ Hz, 1H).

Referenční syntéza Příklad 3

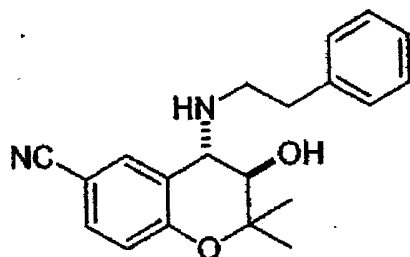
(3R*, 4R*)-3, 4-epoxy-3, 4-dihydro-6-metyl-2, 2-dimetyl-2H-1-benzopyran



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 1.23 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.47 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.69-7.14 (m, 3H). MS (EI) m / z: 135 (bp), 189 $[\text{M}-1]^+$.

Referenční syntéza Příklad 4

(3R*, 4S*)-6-kyano-4-(2-fenyletylamino)-3, 4-dihydro-2, 2-dimetyl-2H-1-benzopyran-3-ol

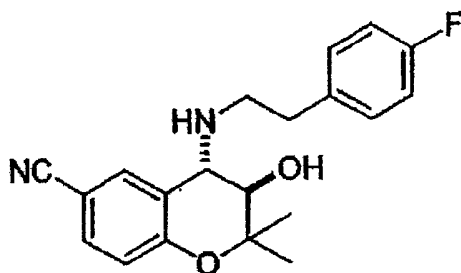


K roztoku (13 ml) acetonitrilu obsahujícího sloučeninu syntetizovanou v Referenční syntéze v Příkladu 1 (1.3 g, 6.5 mmol) byl přidán při pokojové teplotě lithium perchlorát (2.8 g, 26 mmol), 2-fenyletyl amin (3.3 ml, 26 mmol) a směs byla promíchávána jednu hodinu při teplotě 65°C. Po přidání etylacetátu byla organická fáze promyta vodou a vodným nasyceným roztokem chloridu sodného, a vysušena sulfátem anhydridu sodného. Po oddestilování rozpouštědla bylo residuum purifikováno chromatografií na koloně silika gelu (hexane:etyl acetate = 3:1) k získání 1,18 g zamýšlené sloučeniny ve formě hnědé olejové substance (výtěžek 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.76-2.97 (m, 5H), 3.50 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 7H). MS (EI) m/z : 202 (bp), 323 $[\text{M}+1]^+$.

Referenční syntéza Příklad 5

(3R*, 4S*)-6-kyano-4-[2-(4-fluorofenyl) etylamino]-3, 4-dihydro-2, 2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-ol



Sloučenina byla syntetizována za použití 2-(4-fluorofenyl)

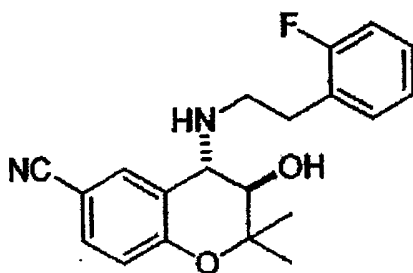
etylaminu podle způsobu podobnému způsobu popsaném v Referenční syntéze v Příkladu 4.

Výtěžek 91%, hnědá olejová substance.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 1.19 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.74-2.94 (m, 5H), 3.51 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H). MS (EI) m/z : 109, 132 (bp), 269, 340 $[\text{M}]^+$.

Referenční syntéza Příklad 6

(3R*, 4S*)-6-kyano-4-[2-(2-fluorofenyl) etylamino]-3, 4-dihydro-2, 2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-ol



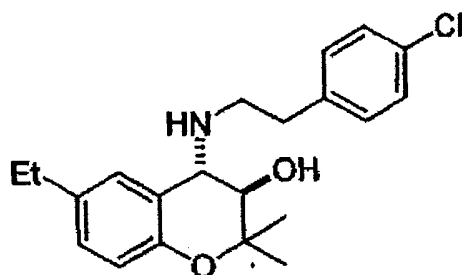
Sloučenina byla syntetizována za použití 2-(2-fluorofenyl) etylaminu podle způsobu podobnému způsobu popsanému v Referenční syntéze v Příkladu 4.

Výtěžek 73%, hnědá olejová substance.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.74-2.94 (m, 5H), 3.50 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.01-7.41 (m, 6H). MS (EI) m/z : 109, 160 (bp), 268, 341 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad syntézy 1

(3R*, 4S*)-4-[2-(4-chlorofenyl) etylamino]-6-etyl-3, 4-dihydro-2, 2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-ol

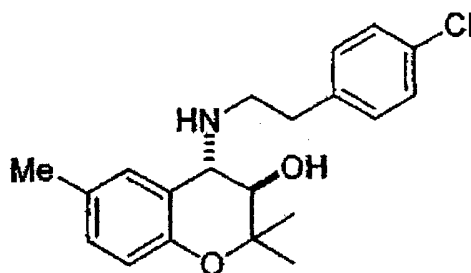


K roztoku (0.30 ml) acetonitrilu obsahujícího sloučeninu syntetizovanou v Referenční syntéze v Příkladu 2 (59 mg, 0.29 mmol) byl přidán při pokojové teplotě lithium perchlorát (0.38 g, 1.2 mmol) a 2-(4-chlorofenyl) etylamin (0.21 mL, 1.2 mmol) a směs byla promíchávána dvě hodiny při 65°C. Po přidání etylacetátu byla organická fáze promyta vodou a vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a poté vysušena sulfátem anhydridu sodného. Po oddestilování rozpouštědla bylo residuum purifikováno chromatografií na koloně silika gelu (chloroform:ethyl acetate = 5:1) k získání 36 mg zamýšlené sloučeniny ve formě hnědé pevné látky (výtěžek 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 1.15-1.20 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 2.51 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.77-2.84 (m, 4H), 3.52 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.68-7.30 (m, 7H). MS (EI) m/z : 290 (bp), 341, 358 $[\text{M}-1]^+$.

Příklad syntézy 2

(3R*, 4S*)-4-[2-(4-chlorofenyl) etylamino]-3, 4-dihydro-6-methyl-2, 2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-ol



Sloučenina byla syntetizována za použití sloučeniny syntetizované v Referenční syntéze v Příkladu 3 podle způsobu

podobnému způsobu popsanému v Příkladu syntézy 1.

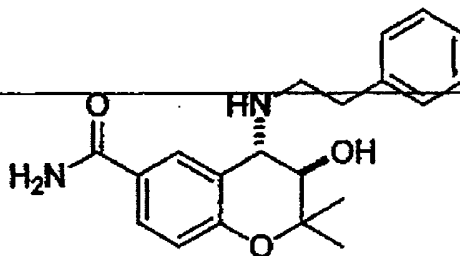
Výtěžek 60%, bezbarvý krystal

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ : 1.16 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.77-2.83 (m, 5H), 3.50-3.59 (m, 2H), 6.66-7.28 (m, 7H). MS (FAB) m/z : 346 $[\text{M}]^+$ (bp).

bod tání 133-135°C.

Příklad syntézy 3

(3R*, 4S*)-6-karbamoyl-4-(2-fenyletylamino)-3, 4-dihydro-2, 2-dimetyl-2H-1-benzopyran-3-ol



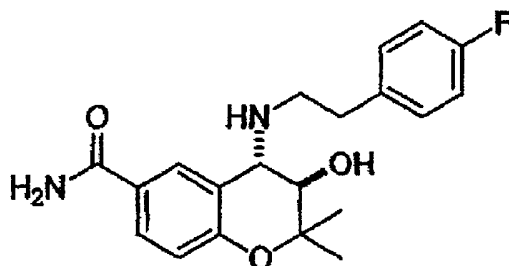
K roztoku (7.2 ml) dimetylsulfidu obsahujícího sloučeninu syntetizovanou v Referenční syntéze v Příkladu 4 (1.44 g, 4.47 mmol) za chlazení ledem byly přidány 30% vodný roztok peroxidu vodíku (1.44 ml) a uhličitán draselný (93 mg, 0.67 mmol) a poté promíchávána 30 minut při pokojové teplotě. Po přidání malého množství vody a poté nasyceného hydrogenuhlíčitanu sodného byla směs extrahována etylacetátem a vysušena anhydridem síranu sodného. Po oddestilování rozpouštědla bylo residuum rekrystalizováno z etylacetátu-hexanu, čímž bylo získáno 1.28 g zamýšlené sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů (výtěžek 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) σ : 1.10 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.72-2.83 (m, 4H), 3.54 (dd, $J=5.2, 9.1$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H), 7.61 (dd, $J=1.9, 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=1.9$ Hz, 1H). MS (EI) m/z : 267 (bp), 341 $[\text{M}+1]^+$.

bod tání 162.0-162.5°C

Příklad syntézy 4

(3R*, 4S*)-6-karbamoyl-4-[2-(4-fluorofenyl) etylamino]-3, 4-dihydro-2, 2-dimetyl-2H-1-benzopyran-3-ol



Sloučenina byla syntetizována za použití sloučeniny syntetizované v Referenční syntéze v Příkladu 5 podle způsobu podobnému způsobu popsanému v Příkladu syntézy 3.

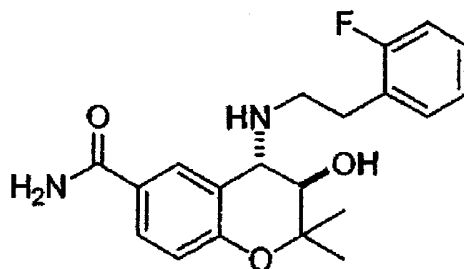
Výtěžek 79%, Bezbarvý krystal

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) σ : 1.10 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.54-2.83 (m, 4H), 3.54 (dd, $J=5.1$, 8.9 Hz, 1H), 3.63 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=2.2$, 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, $J=2.2$ Hz, 1H). MS (EI) m/z : 177 (bp), 286, 358 $[M]^+$.

bod tání 186.5-189.3°C.

Příklad syntézy 5

(3R*, 4S*)-6-karbamoyl-4-[2-(4-fluorofenyl) etylamino]-3, 4-dihydro-2, 2-dimetyl-2H-1-benzopyran-3-ol



Sloučenina byla syntetizovaná za použití sloučeniny syntetizované v Referenční syntéze v Příkladu 6 podle způsobu podobnému způsobu popsanému v Příkladu syntézy 3.

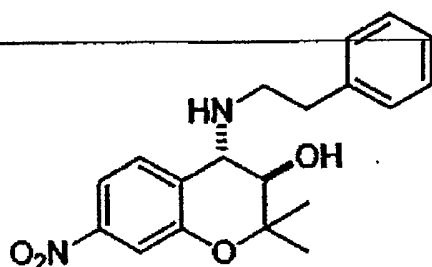
Výtěžek 34%, Bezbarvý krystal

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) σ : 1.10 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.20-2.80 (m, 4H), 3.54-3.63 (m, 2H), 5.27 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.07-7.29 (m, 4H), 7.61 (dd, $v/=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H). MS (EI) m/z : 286 (bp), 359 $[\text{M}+1]^+$.

bod tání 149.0-152.1°C

Příklad syntézy 6

(3R*, 4S*)-3, 4-dihydro-2, 2-dimethyl-7-nitro-4-(2'-fenetylamino)-2H-1-benzopyran-3-ol maleát



K promíchanému roztoku octové kyseliny (135 ml) a 4 mol/L chlorovodíkové kyseliny (135 ml) obsahující (3R*, 4S*)-6-amino-3, 4-dihydro-2, 2-dimethyl-7-nitro-4-(2'-fenetylamino)-2H-1-benzopyran-3-ol (45 g, 125.9 mmol), byl po kapkách přidán při -20°C po dobu 30 minut vodný roztok dusitanu sodného (8.69 g, 125.9 mmol, rozpuštěný ve 45 ml vody), následovaný přidáním po kapkách 50% roztoku kyseliny fosforečné (225 ml). Teplota reakčního roztoku byla zvýšena na 0°C a směs byla promíchávána jednu hodinu. Reakční směs byla alkalizována (pH 12) pomocí 10 mol/L vodného roztoku hydroxidu sodného, extrahována etylacetátem, poté byla organická fáze promyta 1 mol/L vodného hydroxidu sodného, vodného nasyceného roztoku ammonium chloridu a vodného nasyceného roztoku chloridu sodného, a nakonec vysušena anhydridem síranu sodného. Po oddestilování rozpouštědla bylo residuum purifikováno chromatograficky na koloně silika gelu (hexan:ethylacetát = 5:1), zamýšlená sloučenina volného typu byla získána ve formě hnědé olejové substance. Dále byl po kapkách za podmínek zpětného chlazení přidán do roztoku etanolu (345 ml) obsahujícího sloučeninu volného typu roztok etanolu (172 ml) obsahující maleinovou

kyselinu (13.5 g, 115 mmol). Reakční roztok byl promícháván jednu hodinu při pokojové teplotě. Získaný krystal byl zfiltrován, promyt etanolem a vysušen za účelem získání zamýšlené substance (41.3 g, 72% výtěžek).

Světle žlutý krystal, bod tání; 201-202°C, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) σ : 1.15 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.87-3.05 (m, 3H), 3.23-3.26 (m, 1H), 3.35 (br.s, 1H), 3.97 (dd, $J=4.7$ a 9.0 Hz, 1H), 4.42 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.21 (br.s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.84 (s, 2H). MS (EI) m/z ; 343 [M+H, 105 (bp)].

Příklady přípravy

Příklad přípravy 1

Tableta:

sloučenina podle vynálezu	10g
laktóza	260g
mikrokrystalická celulóza	600g
kukuřičný škrob	350g
hydroxypropyl celulóza	100g
CMC-Ca	150g
<u>magnézium stearát</u>	<u>30g</u>
Celková hmotnost	1,500g

Výše zmíněné složky byly smíšeny konvenčním způsobem a poté bylo připraveno 10000 tablet potažených cukrem, kde každá obsahovala 1 mg aktivní složky na tabletu.

Příklad přípravy 2

Kapsle:

sloučenina podle vynálezu	10g
laktóza	440g
mikrokrystalická celulóza	1000g

magnézium stearát	50g
Celková hmotnost	1,500g

Výše zmíněné složky byly smíšeny konvenčním způsobem a poté naplněny do želatinových kapslí tak, že bylo připraveno 10000 tablet potažených cukrem, kde každá obsahovala 1 mg aktivní složky na kapsli.

Příklad přípravy 3

Měkká kapsle:

sloučenina podle the vynález	10g
PEG 400	479g
Triglycerid nasycených mastných kyselin	1500g
pepermintový olej	1g
<u>Polysorbát 80</u>	<u>10g</u>
Celková hmotnost	2,000g

Výše zmíněné složky byly smíšeny konvenčním způsobem a poté naplněny do želatinových kapslí č.3 tak, že bylo připraveno 10000 měkkých kapslí, kde každá obsahovala 1 mg aktivní složky na kapsli.

Příklad přípravy 4

Mast:

sloučenina podle vynálezu	1.0g
tekutý parafín	10.0g
cetanol	20.0g
bílá vazelína	68.4g
etylparaben	0.1g
<u>1-mentol</u>	<u>0.5g</u>

Celková hmotnost

100.0g

Výše zmíněné složky byly smíšeny konvenčním způsobem tak, že byla získána 1% mast.

Příklad přípravy 5

Čípek:

sloučenina podle the vynálezu	1g
Witepsol H15*	478g
Witepsol W35*	520g
Polysorbát 80	1g
Celková hmotnost	1000g

(* obchodní název pro sloučeniny triglyceridového typu)

Výše zmíněné složky byly v roztaveném stavu smíšeny konvenčním způsobem, nality do čípkových obalů a ochlazeny až do zpevnění za vzniku 1000 čípků (1g), kde každý obsahoval 1 mg aktivní složky na čípek.

Příklad přípravy 6

Injekce:

sloučenina podle vynálezu	1mg
destilovaná voda pro injekce	5ml

Injekce je použita rozpuštěním před aplikací.

Příklad farmakologického testu

Účinky na efektivní refraktorní periodu

Způsob

Pokusní psi byli anestetizováni pentobarbitalem sodným a podél mediální linie byla provedena thorakotomie pod respirátorem a poté byla provedena incize perikardu, aby bylo exponováno srdce. ECG bylo zaznamenáváno za použití bipolárních elektrod připevněných k povrchu volné stěny pravé síně. Vagové nervy byly stimulovány za použití elektrostimulačního zařízení pomocí drátů Nichrome vložených bilaterálně do vagových nervů krku. Podmínky elektrostimulace vagových nervů byly nastaveny tak, že RR intervaly na EKG byly prodlouženy zhruba o 100 msek prodlouženy ve srovnání s těmito intervaly před zahájením stimulace.

Síňové a komorové efektivní refraktorní periody byly určeny S1-S2 extrastimulační technikou při základní délce cyklu 300 msek během bilaterální vagové nervové stimulace za použití programovatelného elektrického stimulátoru.

Trénink 10 základních stimulů (S1) byl následován předčasnými extrastimuli (S2) 2 krát vyššími než je diastolický práh. S1-S2 interval byl sukcesivně snížen o 2 msek, a efektivní refraktorní perioda byla definována jako bod, v kterém S2 nevedl k produkci propagované odpovědi.

Pro posouzení účinků léků byly určeny síňové a komorové efektivní refraktorní periody před podáním léku, poté byla podána intravenózně příslušná sloučenina v dávce 0.3 mg/kg a byly určeny síňové a komorové efektivní refraktorní periody po 5 min po podání.

Výsledky byly uvedeny jako prolongační čas na síňové a komorové efektivní refraktorní periody, t.j. [efektivní refraktorní perioda po podání léku] - [efektivní refraktorní perioda před podáním léku] (msek).

Tabulka 6:

sloučenina (Příklad syntézy č.)	prolongační čas na efektivní refraktorní periodu (msek)	
	Atrium	Ventricle
2	23	4
3	21	4
4	23	-10
5	19	3
6	36	9

Výsledky

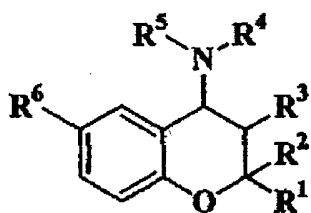
Sloučeniny předkládaného vynálezu vykázali prolongační účinek na efektivní refraktorní periodu selektivní pro síně.

Účinky vynálezu

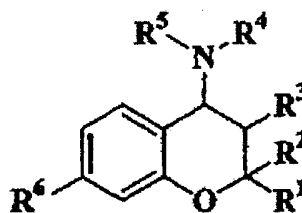
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují prolongační účinek na efektivní refraktorní periodu selektivní pro síň, mohou být tedy použity jako látky proti síňové fibrilaci a suprakomorová antiarytmika, a jsou užitečné jako farmaceutika. Protože sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají malý vliv na srdeční komory, mohou se dále spolupodílet na bezpečné léčbě výše zmíněných arytmií.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Benzopyranový derivát definovaný vzorcem (1) nebo vzorcem (2)



(1)



(2)

kde

R^1 a R^2 reprezentují každý nezávisle vodíkový atom nebo C_{1-6} alkylovou skupinu (kde řečená alkylová skupina může být volitelně substituovaná halogenovým atomem, C_{1-6} alkoxy skupinou nebo hydroxylovou skupinou);

R^3 reprezentuje hydroxylovou skupinu nebo C_{1-6} alkylkarbonyloxy skupinu,

R^4 reprezentuje vodíkový atom, nebo C_{1-6} alkylovou skupinu;

R^5 reprezentuje C_{1-6} alkylová skupina substituovaná C_{6-14} arylovou skupinou nebo heteroarylovou skupinou [kde řečená C_{1-6} alkylová skupina může být volitelně substituovaná hydroxylovou skupinou, metylovou skupinou, a řečená C_{6-14} arylová skupina nebo heteroarylová skupina může být volitelně substituovaná 1 až 3 R^7 (kde R^7 může být volitelně substituován halogenovým atomem, nitro skupinou, kyano skupinou, hydroxylovou skupinou, formylovou skupinou, formamidovou skupinou, amino skupinou, C_{1-6} alkylovou skupinou, C_{1-6} alkoxy skupinou (kde řečená C_{1-6} alkylová skupina, C_{1-6} alkoxy skupina může být volitelně substituovaná halogenovým atomem), C_{3-6} cykloalkylovou skupinou, C_{1-6} alkylamino skupinou, di- C_{1-6} alkylamino skupinou,

C₁₋₆ alkylkarbonylamino skupinou, C₁₋₆ alkylsulfonylamino skupinou, aminokarbonyl skupinou, C₁₋₆ alkylaminokarbonyl skupinou, C₁₋₆ alkylaminokarbonyl skupinou, C₁₋₆ alkoxykarbonyl skupinou, aminosulfonyl skupinou, C₁₋₆ alkylsulfonyl skupinou, karboxyl skupinou nebo benzoyl skupinou (kde řečená benzoyl skupina může být volitelně substituovaná C₁₋₆ alkylovou skupinou, C₁₋₆ alkoxy skupinou, halogenovým atomem, nitro skupinou nebo kyano skupinou) nebo nevětvenou C₅₋₈ alkylovou skupinou (kde řečená C₅₋₈ alkylová skupina může být volitelně substituovaná atomem fluoru nebo hydroxylovou skupinou);

R⁶ reprezentuje C₁₋₆ alkylová skupina (kde řečená alkylová skupina může být volitelně substituovaná hydroxylovou skupinou, karboxylovou skupinou, amino skupinou, C₁₋₆ alkylamino skupinou, di-C₁₋₆ alkylamino skupinou, C(O)OR⁸, NHSO₂R⁸, C(O)NH₂, C(O)NHR⁸ nebo C(O)NR⁸R⁹ (kde R⁸ a R⁹ reprezentují nezávisle na sobě C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná C₆₋₁₄ arylovou skupinou nebo heteroarylovou skupinou nebo C₁₋₆ alkylovou skupinou), C₁₋₆ alkoxy skupinou, halogenovým atomem, nitro skupinou, C(O)NH₂, C(O)NHR⁸ nebo C(O)NR⁸R⁹ (kde R⁸ a R⁹ reprezentuje nezávisle na sobě C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná C₆₋₁₄ arylovou skupinou nebo heteroarylovou skupinou nebo C₁₋₆ alkylovou skupinou); nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Benzopyranový derivát nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle patentového nároku 1, kde R¹ i R² reprezentuje metylová skupina, R³ reprezentuje hydroxylová skupina a R⁴ reprezentuje atom vodíku.

3. Benzopyranový derivát nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle patentového nároku 2, kde R⁵ reprezentuje C₁₋₆ alkylová skupina substituovaná C₆₋₁₄ arylovou skupinou.

4. Benzopyranový derivát nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle patentového nároku 3, kde R^6 reprezentuje nitro skupina.
5. Benzopyranový derivát definovaný vzorcem (2) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle patentového nároku 4.
6. Benzopyranový derivát nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle patentového nároku 3, kde R^6 reprezentuje $C(O)NH_2$.
7. Benzopyranový derivát nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle patentového nároku 3, kde R^6 reprezentuje metylová skupina.
8. Farmaceutikum charakterizované tím, že obsahuje benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl podle patentového nároku 1 jako aktivní složku.
9. Farmaceutikum pro léčbu arytmie charakterizované tím, že obsahuje benzopyranový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl podle patentového nároku 1 jako aktivní složku.