



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77189 (13) C2

(51) МПК

A61P 9/06 (2006.01)

C07D 311/68 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ БЕНЗОПІРАНУ ПРОТИ АРИТМІЇ

1

2

(21) 2004010583

(22) 17.06.2002

(24) 15.11.2006

(86) PCT/JP02/06012, 17.06.2002

(31) 2001-190594

(32) 25.06.2001

(33) JP

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Охара Йосіо, JP, Охрай Казухіко, JP, Янагі-хара Казуфумі, JP, Сігета Юкіхіро, JP, Цукагосі Тору, JP, Ямасіта Тору, JP

(73) НІССАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД., JP

(56) WO 00 12077 A 09.03.2000

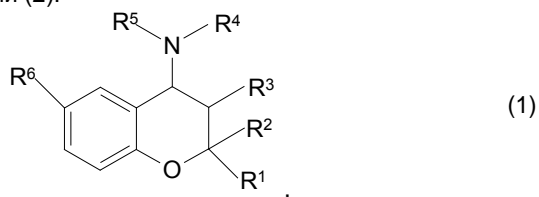
CONNORS, S. P.; ET AL.: "The synthesis and potassium blocking activity of some (4-methanesulfonamidophenoxy)propylamines as potential class III antiarrhythmic agents." J. MED. CHEM., vol. 34, no. 5, 1991

NICOLAOU, K. C.; ET AL.: "Natural product-like combinatorial libraries based on privileged structures." J. AM. CHEM. SOC., vol. 122, no. 41, 2000

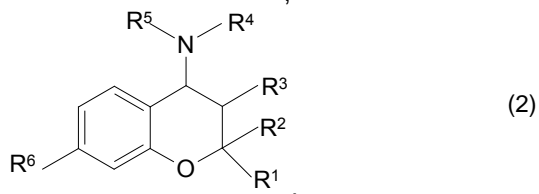
US 5 679 706 A 21.10.1997

EP 0 462 761 A 27.12.1991

(57) 1. Похідне бензопірану формули (1) або формули (2):



(1)



(2)

де  
кожний з R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно від іншого означає водень або C<sub>1-6</sub>-алкільну групу (де вказана алкільна група може бути, необов'язково, заміщена галогеном, C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупою або гідроксильною групою);

R<sup>3</sup> означає гідроксильну групу або C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонілоксигрупу;

R<sup>4</sup> означає водень або C<sub>1-6</sub>-алкільну групу;

R<sup>5</sup> означає C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, заміщену C<sub>6-14</sub>-арильною групою або гетероарильною групою (де зазначена C<sub>1-6</sub>-алкільна група може бути, необов'язково, заміщена гідроксильною групою, метильною групою, і зазначена C<sub>6-14</sub>-арильна група або гетероарильна група може бути, необов'язково, заміщена 1-3 R<sup>7</sup> (де R<sup>7</sup> являє собою галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, гідроксильну групу, формільну групу, формамідну групу, аміногрупу, C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупу (де зазначена C<sub>1-6</sub>-алкільна група, C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупа може бути, необов'язково, заміщена галогеном), C<sub>3-6</sub>-циклоалкільну групу, C<sub>1-6</sub>-алкіламіногрупу, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіногрупу, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбоніламіногрупу, C<sub>1-6</sub>-алкілсульфоніламіногрупу, амінокарбонільну групу, C<sub>1-6</sub>-алкіламінокарбонільну групу, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламінокарбонільну групу, C<sub>1-6</sub>-алкілкарбонільну групу, C<sub>1-6</sub>-алкоксикарбонільну групу, аміносильфонільну групу, C<sub>1-6</sub>-алкілсульфонільну групу, карбоксильну групу або бензоїльну групу (де зазначена бензоїльна група може бути, необов'язково, заміщена C<sub>1-6</sub>-алкільною групою, C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупою, галогеном, нітрогрупою або ціаногрупою)), або лінійною C<sub>5-8</sub>-алкільною групою (де зазначена C<sub>5-8</sub>-алкільна група може бути, необов'язково, заміщена атомом фтору або гідроксильною групою);

R<sup>6</sup> означає C<sub>1-6</sub>-алкільну групу (де вказана алкільна група може бути, необов'язково, заміщена гідроксильною групою, карбоксильною групою, аміногрупою, C<sub>1-6</sub>-алкіламіногрупою, ді-C<sub>1-6</sub>-алкіламіногрупою, C(O)OR<sup>8</sup>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup> або C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> (де кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> незалежно від іншого означає C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, заміщену C<sub>6-14</sub>-арильною групою або гетероарильною групою, або C<sub>1-6</sub>-алкільною групою)), C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупу, галоген, нітрогрупу, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup> або C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> (де кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> незалежно від іншого означає C<sub>1-6</sub>-алкільну групу, заміщену C<sub>6-14</sub>-арильною групою або гетероарильною групою, або C<sub>1-6</sub>-алкільною групою); або його фармацевтично прийнятна сіль.

2. Похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятна сіль за п.1, де обидва, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup>, означа-

(13) C2

(11) 77189

(19) UA

ють метильну групу,  $R^3$  означає гідроксильну групу і  $R^4$  означає атом водню.

3. Похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 2, де  $R^5$  означає  $C_{1-6}$ -алкільну групу, заміщену  $C_{6-14}$ -арильною групою.

4. Похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де  $R^6$  означає нітрогрупу.

5. Похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, в якому похідне бензопірану являє собою сполуку формули 2.

6. Похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де  $R^6$  означає  $C(O)NH_2$ .

7. Похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де  $R^6$  означає метильну групу.

8. Фармацевтичний препарат для лікування аритмії, який **відрізняється** тим, що включає похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятну сіль за п. 1 як активний інгредієнт.

Даний винахід відноситься до заміщених похідних бензопірану, що надають пролонгуючу дію на рефракторний період, які використовуються для лікування аритмії у ссавців, включаючи людину.

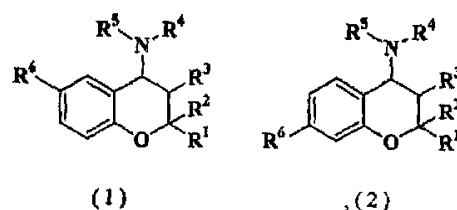
Як похідні бензопірану відомі похідні 4-ациламінобензопірану, представлені як приклад Cromakalim'ом [викладена патентна заявка Японії № Sho 58-67683]. Відомо, що ці 4-ациламінопохідні бензопірану, представлені як приклад Cготакаїш'ом, відкривають АТФ-чутливий канал  $K^+$ , будучи з цієї причини ефективними для лікування гіпертензії і астми, але яка-небудь згадка про можливість лікування аритмії, оснований на пролонгуючій дії на рефракторний період, відсутня.

У цей час загальноприйняті засоби проти аритмії, що володіють, як основний механізм впливу, пролонгуючою дією на рефракторний період (такі як лікарські засоби класу I згідно з класифікацією протиаритмічних засобів за Vaughan Williams або d-соталол, що належить до класу III), пов'язані з терапевтичними проблемами, які полягають в індукуванні дуже небезпечної аритмії, що приводить до раптової смерті від таких порушень, в числі інших, як трепетання-мерехтіння, пов'язаними з пролонгуванням потенціалу дії в м'язі шлуночка, що корелюється з пролонгуючою дією на рефракторний період. Таким чином, надто необхідні лікарські засоби з меншим небажаним впливом.

Заявниками даного винаходу відкриті сполуки, що надають пролонгуючу дію на рефракторний період, селективну відносно м'яза передсердя, але не м'яза шлуночка, і виявлено, що сполука формули (1) або формули (2) володіє пролонгуючою дією на рефракторний період, селективно відносно м'яза передсердя, не надаючи впливу, на рефракторний період і потенціал дії в м'язі шлуночка.

Заявники даного винаходу з цікавістю вивчали похідні бензопірану і виявили, що сполука формули (1) або формули (2) володіє досить сильною пролонгуючою дією на рефракторний період для того, щоб бути корисним як протиаритмічний засіб. Таким чином, винахід був завершений.

Даний винахід стосується похідного бензопірану формули (1) або формули (2)



де  
кожний з  $R^1$  і  $R^2$  незалежно від іншого означає атом водню або  $C_{1-6}$ -алкільну групу (де вказана алкільна група може бути, необов'язково, заміщена атомом галогену,  $C_{1-6}$ -алкоксигрупою або гідроксильною групою);

$R^3$  означає гідроксильну групу або  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілоксигрупу;

$R^4$  означає атом водню або  $C_{1-6}$ -алкільну групу;

$R^5$  означає  $C_{1-6}$ -алкільну групу, заміщену  $C_{6-14}$ -арильною групою або гетероарильною групою [де зазначена  $C_{1-6}$ -алкільна група може бути, необов'язково, заміщена гідроксильною групою, метильною групою, і зазначена  $C_{6-14}$ -арильна група або гетероарильна група може бути, необов'язково, заміщена 1-3  $R^7$  (де  $R^7$  може бути, необов'язково, заміщений атомом галогену, нітрогрупою, ціаногрупою, гідроксильною групою, формільною групою, формамідною групою, аміногрупою,  $C_{1-6}$ -алкільною групою,  $C_{1-6}$ -алкоксигрупою (де зазначена  $C_{1-6}$ -алкільна група,  $C_{1-6}$ -алкоксигрупа може бути, необов'язково, заміщена атомом галогену),  $C_{3-6}$ -циклоалкільною групою,  $C_{1-6}$ -алкіламіногрупою, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіногрупою,  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніламіногрупою,  $C_{1-6}$ -алкілсульфоніламіногрупою, амінокарбонільною групою,  $C_{1-6}$ -алкіламінокарбонільною групою, ді- $C_{1-6}$ -алкіламінокарбонільною групою,  $C_{1-6}$ -алкілкарбонільною групою,  $C_{1-6}$ -алкоксикарбонільною групою, аміносальфонільною групою,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонільною групою, карбоксильною групою або бензоїльною групою (де зазначена бензоїльна група може бути, необов'язково, заміщена  $C_{1-6}$ -алкільною групою,  $C_{1-6}$ -алкоксигрупою, атомом галогену, нітрогрупою або ціаногрупою)], або лінійною  $C_{5-8}$ -алкільною групою (де зазначена  $C_{5-8}$ -алкільна група може бути, необов'язково, заміщена атомом фтору або гідроксильною групою);

$R^6$  означає  $C_{1-6}$ -алкілну групу (де вказана алкільна група може бути, необов'язково, заміщена гідроксильною групою, карбоксильною групою, аміногрупою,  $C_{1-6}$ -алкіламіногрупою, ді- $C_{1-6}$ -алкіламіногрупою,  $C(O)OR^8$ ,  $NHSO_2R^8$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^8$  або  $C(O)NR^8R^9$  (де кожний з  $R^8$  і  $R^9$  незалежно від іншого означає  $C_{1-6}$ -алкілну групу, заміщену  $C_{6-14}$ -арильною групою або гетероарильною групою, або  $C_{1-6}$ -алкільною групою)),  $C_{1-6}$ -алкоксигрупу, атом галогену, нітрогрупу,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^8$  або  $C(O)NR^8R^9$  (де кожний з  $R^8$  і  $R^9$  незалежно від іншого означає  $C_{1-6}$ -алкілну групу, заміщену  $C_{6-14}$ -арильною групою або гетероарильною групою, або  $C_{1-6}$ -алкільною групою)]; або його фармацевтично прийнятної солі.

Сполука згідно з даним винаходом надає сильну пролонгуючу дію на рефракторний період і може бути використана для лікування аритмії.

Конкретні відповідні замісники для сполуки (1) згідно з даним винаходом вказані нижче.

Крім того, в даному описі "n" означає нормальний (н), "i" означає ізо (ізо), "s" означає вторинний (втор), "t" означає третинний (трет), "c" означає цикло (цикло), "o" означає орто (о), "m" означає мета (м) і "p" означає пара (п).

Прикладами  $C_{1-6}$ -алкільної групи є такі, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, ізопентил, неопентил, 2,2-диметилпропіл, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-метил-н-пентил, 1,1,2-триметил-н-пропіл, 1,2,2-триметил-н-пропіл, 3,3-диметил-н-бутил, трифторметил, трифторетил, пентафторетил, ціанометил, гідроксиметил і тому подібне.

Переважаючими є: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл і н-бутил.

Прикладами галогенів є такі як фтор, хлор, бром і йод. Переважно можуть бути згадані: фтор, хлор і бром.

Прикладами  $C_{1-6}$ -алкоксигрупи є такі, як метокси, трифторметокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 1-пентилокси, 2-пентилокси, 3-пентилокси, ізопентилокси, неопентилокси, 2,2-диметилпропокси, 1-гексилокси, 2-гексилокси, 3-гексилокси, 1-метил-н-пентилокси, 1,1,2-триметил-н-пропокси, 1,2,2-триметил-н-пропокси, 3,3-диметил-н-бутокси і тому подібне.

Переважаючими є: метокси, етокси, н-пропокси і ізопропокси.

Прикладами  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілоксигрупи є такі, як метилкарбонілокси, етилкарбонілокси, н-пропілкарбонілокси, ізопропілкарбонілокси, н-бутилкарбонілокси, ізобутилкарбонілокси, втор-бутилкарбонілокси, трет-бутилкарбонілокси, 1-пентилкарбонілокси, 2-пентилкарбонілокси, 3-пентилкарбонілокси, ізопентилкарбонілокси, неопентилкарбонілокси, трет-пентилкарбонілокси, 1-гексилкарбонілокси, 2-гексилкарбонілокси, 3-гексилкарбонілокси, 1-метил-н-пентилкарбонілокси, 1,1,2-триметил-н-пропілкарбонілокси, 1,2,2-триметил-н-пропілкарбонілокси, 3,3-диметил-н-бутилкарбонілокси і тому подібне.

Переважаючими є: метилкарбонілокси, етилкар-

бонілокси, н-пропілкарбонілокси, ізопропілкарбонілокси, н-бутилкарбонілокси і трет-бутилкарбонілокси.

Прикладами  $C_{6-14}$ -арильної групи є такі, як феніл, дифеніл, нафтил, антрил, фенантрин і тому подібне.

Переважним є феніл.

Прикладами гетероарильної групи є такі, як 2-тієнільна група, 3-тієнільна група, 2-фурильна група, 3-фурильна група, 2-піранільна група, 3-піранільна група, 4-піранільна група, 2-бензофуранільна група, 3-бензофуранільна група, 4-бензофуранільна група, 5-бензофуранільна група, 6-бензофуранільна група, 7-бензофуранільна група, 1-ізобензофуранільна група, 4-ізобензофуранільна група, 5-ізобензофуранільна група, 2-бензотієнільна група, 3-бензотієнільна група, 4-бензотієнільна група, 5-бензотієнільна група, 6-бензотієнільна група, 7-бензотієнільна група, 1-ізобензотієнільна група, 4-ізобензотієнільна група, 5-ізобензотієнільна група, 2-хроменільна група, 3-хроменільна група, 4-хроменільна група, 5-хроменільна група, 6-хроменільна група, 7-хроменільна група, 8-хроменільна група, 1-піроліньна група, 2-піроліньна група, 3-піроліньна група, 1-імідазолільна група, 2-імідазолільна група, 4-імідазолільна група, 1-піразолільна група, 3-піразолільна група, 4-піразолільна група, 2-тіазолільна група, 4-тіазолільна група, 5-тіазолільна група, 3-ізотіазолільна група, 4-ізотіазолільна група, 5-ізотіазолільна група, 2-оксазолільна група, 4-оксазолільна група, 5-оксазолільна група, 3-ізооксазолільна група, 4-ізооксазолільна група, 5-ізооксазолільна група, 2-піридинільна група, 3-піридинільна група, 4-піридинільна група, 2-пірадинільна група, 2-піримідинільна група, 4-піримідинільна група, 5-піримідинільна група, 3-піридазинільна група, 4-піридазинільна група, 1-індолізинільна група, 2-індолізинільна група, 3-індолізинільна група, 5-індолізинільна група, 6-індолізинільна група, 7-індолізинільна група, 8-індолізинільна група, 1-ізоіндолільна група, 4-ізоіндолільна група, 5-ізоіндолільна група, 1-індолільна група, 2-індолільна група, 3-індолільна група, 4-індолільна група, 5-індолільна група, 6-індолільна група, 7-індолільна група, 1-індазолільна група, 3-індазолільна група, 4-індазолільна група, 5-індазолільна група, 6-індазолільна група, 7-індазолільна група, 2-хіноліньна група, 3-хіноліньна група, 4-хіноліньна група, 5-хіноліньна група, 6-хіноліньна група, 7-хіноліньна група, 8-хіноліньна група, 1-ізохіноліньна група, 3-ізохіноліньна група, 4-ізохіноліньна група, 5-ізохіноліньна група, 6-ізохіноліньна група, 7-ізохіноліньна група, 8-ізохіноліньна група, 1-фталазинільна група, 5-фталазинільна група, 6-фталазинільна група, 2-нафтиридинільна група, 3-нафтиридинільна група, 4-нафтиридинільна група, 2-хіноксалінільна група, 5-хіноксалінільна група, 6-хіноксалінільна група, 2-хіназолінільна група, 4-хіназолінільна група, 5-хіназолінільна група, 6-хіназолінільна група, 7-хіназолінільна група, 8-хіназолінільна група і тому подібні.

Переважними є: 2-піридилъна група, 3-піридилъна група і 4-піридилъна група.

Прикладами  $C_{3-6}$ -циклоалкільної групи є такі, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил і тому подібне.

Переважними є: циклопропіл, циклобутил і циклогексил.

Прикладами  $C_{1-6}$ -алкіламіногрупи є такі, як метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, циклопропіламіно, н-бутиламіно, ізобутиламіно, втор-бутиламіно, трет-бутиламіно, циклобутиламіно, 1-пентиламіно, 2-пентиламіно, 3-пентиламіно, ізопентиламіно, неопентиламіно, трет-пентиламіно, циклопентиламіно, 1-гексиламіно, 2-гексиламіно, 3-гексиламіно, циклогексиламіно, 1-метил-н-пентиламіно, 1,1,2-триметил-н-пропіламіно, 1,2,2-триметил-н-пропіламіно, 3,3-диметил-н-бутиламіно і тому подібне.

Переважно можуть бути згадані: метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно і н-бутиламіно.

Прикладами ді- $C_{1-6}$ -алкіламіногрупи є такі, як диметиламіні, діетиламіно, ди-н-пропіламіно, діізопропіламіно, дициклопропіламіно, ди-н-бутиламіно, діізобутиламіно, ди-втор-бутиламіно, ди-трет-бутиламіно, дициклобутиламіно, ди-1-пентиламіно, ди-2-пентиламіно, ди-3-пентиламіно, діізопентиламіно, динеопентиламіно, ди-трет-пентиламіно, дициклопентиламіно, ди-1-гексиламіно, ди-2-гексиламіно, ди-3-гексиламіно, дициклогексиламіно, ди-(1-метил-н-пентил)аміно, ди-(1,1,2-триметил-н-пропіл)аміно, ди-(1,2,2-триметил-н-пропіл)аміно, ди-(3,3-диметил-н-бутил)аміно, метил(етил)аміно, метил(н-пропіл)аміно, метил(ізопропіл)аміно, метил(циклопропіл)аміно, метил(н-бутил)аміно, метил(ізобутил)аміно, метил(втор-бутил)аміно, метил(трет-бутил)аміно, метил(циклобутил)аміно, етил(н-пропіл)аміно, етил(ізопропіл)аміно, етил(циклопропіл)аміно, етил(н-бутил)аміно, етил(ізобутил)аміно, етил(втор-бутил)аміно, етил(трет-бутил)аміно, етил(циклобутил)аміно, н-пропіл(ізопропіл)аміно, н-пропіл(циклопропіл)аміно, н-пропіл(н-бутил)аміно, н-пропіл(ізобутил)аміно, н-пропіл(втор-бутил)аміно, н-пропіл(трет-бутил)аміно, н-пропіл(циклобутил)аміно, ізопропіл(циклопропіл)аміно, ізопропіл(н-бутил)аміно, ізопропіл(ізобутил)аміно, ізопропіл(втор-бутил)аміно, ізопропіл(трет-бутил)аміно, ізопропіл(циклобутил)аміно, циклопропіл(н-бутил)аміно, циклопропіл(ізобутил)аміно, циклопропіл(втор-бутил)аміно, циклопропіл(трет-бутил)аміно, циклопропіл(циклобутил)аміно, н-бутил(ізобутил)аміно, н-бутил(втор-бутил)аміно, н-бутил(трет-бутил)аміно, н-бутил(циклобутил)аміно, ізобутил(втор-бутил)аміно, ізобутил(трет-бутил)аміно, ізобутил(циклобутил)аміно, втор-бутил(трет-бутил)аміно, втор-бутил(циклобутил)аміно, трет-бутил(циклобутил)аміно і тому подібне.

Переважними є: диметиламіно, діетиламіно, ди-н-пропіламіно, діізопропіламіно і ди-н-бутиламіно.

Прикладами  $C_{1-6}$ -алкілкарбоніламіногрупи є такі, як метилкарбоніламіно, етилкарбоніламіно, н-

пропілкарбоніламіно, ізопропілкарбоніламіно, н-бутилкарбоніламіно, ізобутилкарбоніламіно, втор-бутилкарбоніламіно, трет-бутилкарбоніламіно, 1-пентилкарбоніламіно, 2-пентилкарбоніламіно, 3-пентилкарбоніламіно, ізопентилкарбоніламіно, неопентилкарбоніламіно, трет-пентилкарбоніламіно, 1-гексилкарбоніламіно, 2-гексилкарбоніламіно, 3-гексилкарбоніламіно і тому подібне.

Переважними є: метилкарбоніламіно, етилкарбоніламіно, н-пропілкарбоніламіно, ізопропілкарбоніламіно і н-бутилкарбоніламіно.

Прикладами  $C_{1-6}$ -алкілсульфоніламіногрупи є такі, як метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно, н-пропілсульфоніламіно, ізопропілсульфоніламіно, н-бутилсульфоніламіно, ізобутилсульфоніламіно, втор-бутилсульфоніламіно, трет-бутилсульфоніламіно, 1-пентилсульфоніламіно, 2-пентилсульфоніламіно, 3-пентилсульфоніламіно, ізопентилсульфоніламіно, неопентилсульфоніламіно, трет-пентилсульфоніламіно, 1-гексилсульфоніламіно, 2-гексилсульфоніламіно, 3-гексилсульфоніламіно і тому подібне.

Переважними є: метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно, н-пропілсульфоніламіно, ізопропілсульфоніламіно і н-бутилсульфоніламіно.

Прикладами  $C_{1-6}$ -алкіламінокарбонільної групи є такі, як метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, н-пропіламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, н-бутиламінокарбоніл, ізобутиламінокарбоніл, втор-бутиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, 1-пентиламінокарбоніл, 2-пентиламінокарбоніл, 3-пентиламінокарбоніл, ізопентиламінокарбоніл, неопентиламінокарбоніл, трет-пентиламінокарбоніл, 1-гексиламінокарбоніл, 2-гексиламінокарбоніл, 3-гексиламінокарбоніл і тому подібне.

Переважними є: метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, н-пропіламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл і н-бутиламінокарбоніл.

Прикладами ді- $C_{1-6}$ -алкіламінокарбонільної групи є такі, як диметиламінокарбоніл, діетиламінокарбоніл, ди-н-пропіламінокарбоніл, діізопропіламінокарбоніл, дициклопропіламінокарбоніл, ди-н-бутиламінокарбоніл, діізобутиламінокарбоніл, ди-втор-бутиламінокарбоніл, ди-трет-бутиламінокарбоніл, дициклобутиламінокарбоніл, ди-1-пентиламінокарбоніл, ди-2-пентиламінокарбоніл, ди-3-пентиламінокарбоніл, діізопентиламінокарбоніл, динеопентиламінокарбоніл, ди-трет-пентиламінокарбоніл, дициклопентиламінокарбоніл, ди-1-гексиламінокарбоніл, ди-2-гексиламінокарбоніл, ди-3-гексиламінокарбоніл і тому подібне.

Переважними є: диметиламінокарбоніл, діетиламінокарбоніл, ди-н-пропіламінокарбоніл, діізопропіламінокарбоніл, дициклопропіламінокарбоніл і ди-н-бутиламінокарбоніл.

Прикладами  $C_{1-6}$ -алкілкарбонільної групи є такі, як метилкарбоніл, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, н-бутилкарбоніл, ізобутилкарбоніл, втор-бутилкарбоніл, трет-бутилкарбоніл, 1-пентилкарбоніл, 2-пентилкарбоніл, 3-пентилкарбоніл, ізопентилкарбоніл, неопентилка-

рбоніл, трет-пентилкарбоніл, 1-гексилкарбоніл, 2-гексилкарбоніл, 3-гексилкарбоніл і тому подібне.

Переважними є: метилкарбоніл, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, н-бутилкарбоніл.

Прикладами  $C_{1-6}$ -алкоксикарбонільної групи є такі, як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, 1-пентилоксикарбоніл, 2-пентилоксикарбоніл, 3-пентилоксикарбоніл, ізопентилоксикарбоніл, неопентилоксикарбоніл, трет-пентилоксикарбоніл, 1-гексилоксикарбоніл, 2-гексилоксикарбоніл, 3-гексилоксикарбоніл і тому подібне.

Переважними є: метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл.

Прикладами  $C_{1-6}$ -алкілсульфонільної групи є такі, як метансульфоніл, етансульфоніл і тому подібне.

Прикладами лінійної  $C_{5-8}$ -алкільної групи є такі, як н-пентильна група, 5-гідрокси-н-пентильна група, 5-трифтор-н-пентильна група, н-гексильна група, 6-гідрокси-н-гексильна група, 6-трифтор-н-гексильна група, н-гепильна група, н-октильна група і тому подібне.

Переважними є: н-пентильна група, н-гексильна група.

Як переважні сполуки, що використовуються згідно з даним винаходом, можуть бути згадані

наступні сполуки.

1. Похідне бензопірану формули (1) або формули (2), або його фармацевтично прийнятна сіль, де як  $R^1$ , так і  $R^2$  означають метильну групу,  $R^3$  означає гідроксильну групу і  $R^4$  означає атом водню.

2. Похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятна сіль, вказані вище в п. (1), де  $R^5$  означає  $C_{1-6}$ -алкільну групу, заміщену  $C_{6-14}$ -арильною групою.

3. Похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятна сіль, вказані вище в п.(2), де  $R^6$  означає нітрогрупу.

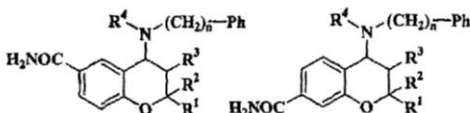
4. Похідне бензопірану формули (2) або його фармацевтично прийнятна сіль, вказані вище в п.(3).

5. Похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятна сіль, вказані вище в п.(2), де  $R^6$  означає  $C(O)NH_2$ .

6. Похідне бензопірану або його фармацевтично прийнятна сіль, вказані вище в п.(2), де  $R^6$  означає металъну групу.

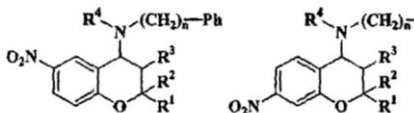
Конкретні приклади сполук, які можуть бути використані згідно з даним винаходом, представлені нижче, але даний винахід не обмежується вказаними прикладами. Додатково, "Me" означає метильну групу, "Et" означає етильну групу, "Pr" означає пропильну групу, "Bu" означає бутильну групу, "Pen" означає пентильну групу, "Hex" означає гексильну групу, "Ph" означає фенільну групу, "o" означає "орто" (про), "m" означає "мета" (м) і "p" означає "пара" (п), відповідно.

Таблиця 1



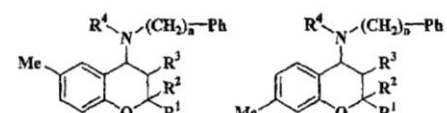
$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	n
H	H	OH	H	0
Me	Me	OH	Me	1
Me	Me	OH	Et	2
Me	Me	OH	n-Pr	3
Me	Me	OH	i-Pr	4
Me	Me	OH	n-Bu	0
Me	Me	OH	i-Bu	1
Me	Me	OH	t-Bu	2
Me	Me	OH	n-Pen	3
Me	Me	OH	n-Hex	4
Me	Me	OH	H	2
Me	Me	OH	Me	2
Me	Me	OH	Et	3
Me	Me	OCOMe	H	2
Me	Me	OCOEt	H	2
Me	Me	OH	H	1
Me	Me	OH	H	2
Me	Me	OH	H	3
Me	Me	OH	H	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 <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OH	H	3
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	OH	H	3

Таблиця 2



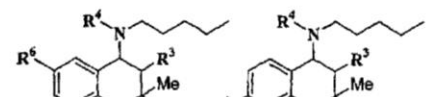
$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	n
H	H	OH	H	0
Me	Me	OH	Me	1
Me	Me	OH	Et	2
Me	Me	OH	n-Pr	3
Me	Me	OH	i-Pr	4
Me	Me	OH	n-Bu	0
Me	Me	OH	i-Bu	1
Me	Me	OH	t-Bu	2
Me	Me	OH	n-Pen	3
Me	Me	OH	n-Hex	4
Me	Me	OH	H	2
Me	Me	OH	Me	2
Me	Me	OH	Et	3
Me	Me	OCOMe	H	2
Me	Me	OCOEt	H	2
Me	Me	OH	H	1
Me	Me	OH	H	2
Me	Me	OH	H	3
Me	Me	OH	H	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 <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OH	H	3
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	OH	H	3

Таблиця 3



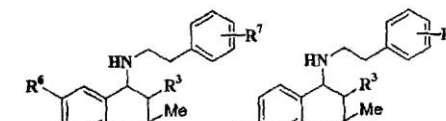
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
H	H	OH	H	0
Me	Me	OH	Me	1
Me	Me	OH	Et	2
Me	Me	OH	n-Pr	3
Me	Me	OH	i-Pr	4
Me	Me	OH	n-Bu	0
Me	Me	OH	i-Bu	1
Me	Me	OH	t-Bu	2
Me	Me	OH	n-Pen	3
Me	Me	OH	n-Hex	4
Me	Me	OH	H	2
Me	Me	OH	Me	2
Me	Me	OH	Et	3
Me	Me	OCOMe	H	2
Me	Me	OCOEt	H	2
Me	Me	OH	H	1
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 <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OH	H	3
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	OH	H	3

Таблиця 4



R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>
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 <sub>2</sub> OH
OH	n-Pen	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
OH	n-Hex	CH <sub>2</sub> NHMe
OH	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
OH	Me	CH <sub>2</sub> COOEt
OH	Et	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
OCOMe	H	MeO
OCOEt	H	EtO
OH	H	Cl
OH	H	F
OH	H	Br
OH	H	NO <sub>2</sub>
OH	H	CONH <sub>2</sub>
OH	H	CONHMe
OH	H	CONMe <sub>2</sub>
OH	H	Me
OH	H	CONH <sub>2</sub>
OH	H	CONH <sub>2</sub>
OH	H	CONH <sub>2</sub>
OH	H	CONH <sub>2</sub>
OH	H	CONH <sub>2</sub>
OH	H	CONH <sub>2</sub>

Таблиця 5



R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
OH	p-F
OH	p-Cl
OH	p-Br
OH	m-F
OH	m-Cl
OH	o-F
OH	o-Cl
OH	p-NO <sub>2</sub>
OH	p-CN
OH	p-OH
OH	m-OH
OH	o-OH
OH	p-CHO
OCOMe	p-CONH <sub>2</sub>
OCOEt	p-NH <sub>2</sub>
OH	p-F
OH	p-OMe
OH	o-OMe
OH	p-cHex
OH	p-NHMe
OH	p-NMe <sub>2</sub>
OH	p-NHCOMe
OH	p-COMe
OH	p-F
OH	p-Cl
OH	m-F
OH	m-Cl
OH	o-F
OH	o-Cl

Сполука згідно з даним винаходом має асиметричні вуглецеві атоми в 3-положенні і 4-положенні, тому існують оптичні ізомери, основані на асиметричних вуглецевих атомах, і оптично активні речовини також можуть бути використані при застосуванні даного винаходу, як і рацемічні модифікації. Крім того, можуть бути включені цис- і трансізомери, основані на конфігурації в 3-положенні і 4-положенні, але трансізомер є переважним.

Далі, коли сполуки можуть утворювати солі, їх фармацевтично прийнятні солі також можуть бути використані як активні інгредієнти.

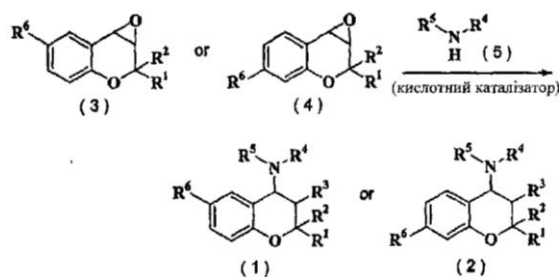
Прикладами фармацевтично прийнятної солі є такі солі, як гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, метансульфонати, ацетати, бензоати, тартарати, фосфати, лактати, малеати, фумарати, малати, фумарати, глюконати, саліцилати і тому подібні.

Переважними є гідрохлориди, метансульфонати і малеати.

Нижче ілюструється спосіб одержання сполуки згідно з даним винаходом.

Сполука формули (1) або формули (2) може бути одержана взаємодією сполуки формули (3) або формули (4) із сполукою (5) в інертному розчиннику, як вказано нижче на реакційній схемі.

Сполука формули (3) або формули (4) може бути синтезована відомими способами [способи описані в 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; а також у викладеній патентній заявці Японії № Sho 56-57785, викладеній патентній заявці Японії № Sho 56-57786, викладеній патентній заявці Японії № Sho 58-188880, викладеній патентній заявці Японії № Hei 2-141, викладеній патентній заявці Японії № Hei 10-87650 і викладеній патентній заявці Японії № Hei 11-209366 і тому подібному].



Як розчинники, що використовуються при взаємодії сполуки формули (3) або формули (4) із сполукою (5), можуть бути використані наступні.

Можуть використовуватися розчинники сульфоксидного типу, представлені диметилсульфоксидом; розчинники амідного типу, представлені диметилформамідом або диметилацетамідом; розчинники типу простих ефірів, представлені діетиловим ефіром, диметоксіетаном або тетрагідрофураном; розчинники галогенового типу, представлені дихлорметаном, хлороформом і дихлоретаном; розчинники нітрилового типу, представлені ацетонітрилом і пропіонітрилом; розчинники ароматичного вуглеводневого типу, представлені бензолом і толуолом; розчинники вуглеводневого типу, представлені гексаном і гептаном; і розчинники складноефірного типу, представлені етилацетатом. Крім того, взаємодія може бути проведена за відсутності розчинника. Переважно можуть бути згадані розчинники типу простих ефірів і розчинники нітрилового типу.

Температура взаємодії знаходиться звичайно в межах від  $-80^{\circ}\text{C}$  до температури кипіння реакційного розчинника, переважно, від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ .

Молярне співвідношення реакційних матеріалів знаходиться в межах 0,5-20,0, переважно, 1,0-10,0, для співвідношень сполука (5)/сполука (3) або сполука (5)/сполука (4).

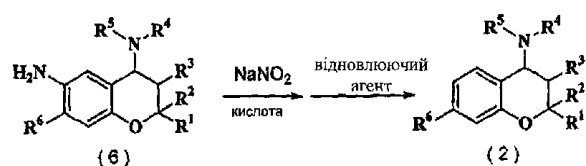
При взаємодії може бути використаний кислотний каталізатор.

Прикладами кислотного каталізатора, що використовується, служать такі як неорганічні кислоти, представлені хлористоводневою кислотою і сірчаною кислотою, і кислоти Льюїса, представлені хлоридом алюмінію, тетрахлоридом титану, також можуть бути згадані комплекс трифториду бору і діетилового ефіру, перхлорна кислота, перхлорат літію, бромід літію і трифторметансульфонат ітербію.

Переважними є: бромід літію, перхлорна кислота і перхлорат літію.

Сполуки формули (2) можуть бути одержані діазотуванням сполуки формули (6) з подальшою реакцією відновного деамінування, як показано на приведеній нижче реакційній схемі [спосіб, описаний у викладеній патентній заявці Японії № Sho 52-91866].

Сполука формули (6) може бути синтезована відомими способами [способами, описаними в J. M. Evans et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1127; J. Med. Chem. 1986, 29, 2194; а також у викладеній патентній заявці Японії № Sho 56-57785, викладеній патентній заявці Японії № Sho 56-57786, викладеній патентній заявці Японії № Sho 58-188880, викладеній патентній заявці Японії № Hei 2-141, викладеній патентній заявці Японії № Hei 10-87650 і викладеній патентній заявці Японії № Hei 11-209366, викладеній патентній заявці Японії № 2001-151767 і тому подібному].



Прикладами кислоти, що використовується при діазотуванні, є такі, як хлористоводнева кислота, сірчана кислота і тому подібні.

Прикладами відновлюючого агента, що використовується в реакції відновного деамінування солі діазонію, є такі сполуки як спирт, представлений метанолом і етанолом, фосфорноватиста кислота, боргідрид натрію і тому подібні, але переважно є фосфорноватиста кислота.

Синтез оптично активних сполук, що відносяться до числа сполук формули (1) або формули (2), може бути здійснений шляхом використання методів оптичного розділення [викладена патентна заявка Японії № Hei 3-141286, патент США №5.097.037 і європейський патент №409.165].

Крім того, синтез оптично активних сполук формули (3) або формули (4) може бути здійснений шляхом використання методів асиметричного синтезу [національна заявка Японії № Hei 5-507645, викладена патентна заявка Японії № Hei 5-301878, викладена патентна заявка Японії № Hei 7-285983, європейська викладена патентна заявка №535377 і патент США №5420314].

Як указано вище, заявниками даного винаходу виявлено, що сполука формули (1) або формули (2) володіє пролонгуючою дією на рефракторний період. Пролонгуюча дія на рефракторний період є одним з механізмів протиаритмічної дії і служить важливим показником, на основі якого можна провести оцінку ефективності при клінічній аритмії. Загальноприйняті засоби проти аритмії, що володіють, як основний механізм впливу, пролонгуючою дією на рефракторний період (такі як d-соталол, що належить до класу III згідно з класифікацією протиаритмічних засобів за Vaughan Williams), пов'язані з терапевтичними проблемами, які полягають в індуванні дуже небезпечної аритмії, що приводить до раптової смерті від таких порушень, в числі інших, як трепетання-мерехтіння, пов'язаними з пролонгуванням потен-

ціалу дії в м'язі шлуночка, яке корелює з пролонгуючою дією на рефракторний період і, таким чином, терапевтична задача зводиться в основному до аритмії м'яза передсердя (такої як суправентрикулярна тахікардія, трепетання передсердь, мерехтіння передсердь і тому подібне).

З метою розв'язання проблем заявники даного винаходу провели дослідження сполук, що надають пролонгуючу дію на рефракторний період, селективну відносно м'яза передсердя, але не м'яза шлуночка, і виявили, що сполука формули (1) або формули (2) володіє пролонгуючою дією на рефракторний період, селективно відносно м'яза передсердя, не надаючи впливу на рефракторний період і потенціал дії в м'язі шлуночка. Відмінність між відкриттями заявників згідно з даним винаходом і відомими з попереднього рівня техніки полягає в забезпеченні пролонгуючої дії вказаної групи сполук на рефракторний період, селективної відносно м'яза передсердя, така дія може бути підтверджена тими фактами, що відсутній вплив на потенціал дії протягом тривалого часу для ізольованого м'яза шлуночка і відсутній вплив на QT в електрокардіограмі анестезованої тварини. Зі сказаного вище витікає, що сполуки згідно з даним винаходом не надають індукуючої дії відносно аритмії м'яза шлуночка, таким чином, вони можуть бути набагато безпечніші при використанні у випадку аритмії, головним чином, м'яза передсердя в порівнянні із сполуками відомими з рівня техніки. Представлені технічні знання корисні при терапевтичному і профілактичному застосуванні як агенти проти мерехтіння передсердь, агенти проти трепетання передсердь і агентів проти суправентрикулярної тахікардії, пов'язаних з пароксизмальною, хронічною, доопераційною, інтраопераційною або післяопераційною передсердною аритмією, попередження прогресування, що веде до емболу, через аритмію передсердного характеру, попередження прогресування, що веде до шлуночкової аритмії або тахікардії, через передсердну аритмію або тахікардію, і запобігання небезпечному для життя прогнозу шляхом профілактичного впливу на передсердну аритмію або тахікардію, яка веде до шлуночкової аритмії або тахікардії.

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції або фармацевтичної композиції для ветеринарії, що містить сполуку формули (1) або формули (2) в кількості, ефективній для вказаного лікування.

Як форми введення сполуки згідно з даним винаходом можуть бути згадані парентеральні форми введення, такі як ін'єкції (підшкірна, внутрішньовенна, внутрішньом'язова і внутрішньочеревина ін'єкції), мазі, супозиторії, аерозолі і тому подібне, і пероральні форми введення, такі як таблетки, капсули, гранули, пілюлі, сиропи, розчини, емульсії, суспензії і тому подібне.

Вищезгадана фармацевтична композиція або фармацевтична композиція для ветеринарії містить сполуку згідно з даним винаходом в кількості близько 0,01-99,5%, переважно, близько 0,1-30% по відношенню до загальної маси композиції.

Додатково сполука згідно з даним винаходом або композиція, що містить сполуку, можуть включати інші фармацевтично активні або фармацевтично активні у ветеринарії сполучення.

Крім того, дані композиції можуть містити цілий ряд сполук згідно з даним винаходом.

Кількість сполуки згідно з даним винаходом, що використовується з метою клінічного введення, може варіюватися в залежності від віку, маси і чутливості пацієнта, симптоматичного стану і тому подібного, але ефективна кількість для клінічного введення звичайно становить близько 0,003-1,5г, переважно, 0,01-0,6г, на день для дорослого пацієнта. Однак при необхідності може бути використана кількість, що виходить за вищезгадані межі.

Сполуку згідно з даним винаходом формують для введення загальноприйнятими фармацевтичними способами.

Так, таблетки, капсули, гранули і пілюлі для перорального введення одержують, використовуючи наповнювачі, такі як сахароза, лактоза, глюкоза, крохмаль і маніт; зв'язувальні речовини, такі як гідроксипропілцелюлоза, очищена патока, гуміарабік, желатин, сорбіт, трагакант, метилцелюлоза і полівінілпіролідон; дезінтегратори, такі як крохмаль, карбоксиметилцелюлоза або її кальцієва сіль, мікрокристалічна целюлоза і поліетиленгліколь; агенти ковзання, такі як тальк, стеарат магнію або кальцію і діоксид кремнію; змащувальні агенти, такі як лаурат натрію і гліцерин і тому подібне.

Ін'єкції, розчини, емульсії, суспензії, сиропи і аерозолі одержують, використовуючи розчинники для активних компонентів, такі як вода, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, пропіленгліколь, 1,3-бутил енгліколь і поліетиленгліколь; поверхнево-активні речовини, такі як ефір сорбітану і жирної кислоти, ефір поліоксіетиленсорбітану і жирної кислоти, ефір поліокс і етилену і жирної кислоти, поліоксіетиленовий ефір гідрогенізованої касторової олії і лецитини; суспендуючі агенти, такі як карбоксиметилнатрієва сіль, похідні целюлоза, такі як метилцелюлоза, трагакант і природний каучук, такий як гуміарабік; і консерванти, такі як ефір п-гідроксибензойної кислоти, бензалконій хлорид і солі сорбінової кислоти і тому подібне.

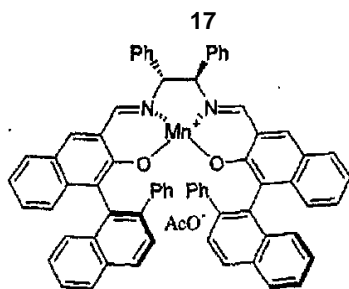
Для мазей, які є фармацевтичними засобами, що адсорбуються трансдермально, використовують, наприклад, білий вазелін, вазелінове масло, вищі спирти, Macrogol мазі, гідрофільні мазі, водні основи гелевого типу і тому подібне.

Супозиторії одержують, використовуючи, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, ланолін, тригліцерид жирних кислот, кокосову олію, полісорбат і тому подібне.

Даний винахід ілюструється детально наступними прикладами, але даний винахід не обмежується цими прикладами.

Далі комплекс сале-марганець означає оптично активну сполуку приведеної нижче формули, що синтезується способом, подібним до описаного у викладеній патентній заявці Японії № Hei 7-285983.



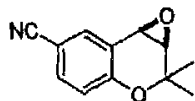


Крім того, (3R\*,4S\*)-6-аміно-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-(2'-фенетиламіно)-2Н-1-бензопіран-3-ол, що використовується як початковий матеріал в прикладі синтезу 6, одержують нагріванням сполуки, що синтезується способом, описаним у викладеній патентній заявці Японії №2001-151767 (приклад синтезу 72), в етанолі і 35% хлористоводневій кислоті.

Приклади синтезу

Посилальний приклад синтезу 1

(3R\*,4R\*)-6-ціано-3,4-епокси-3,4-дигідро-2,2'-диметил-2Н-1-бензотран



До розчину (34мл) етилацетату, що містить 3,4г (18ммоль) 6-ціано-2,2-диметил-2Н-1-бензопірану [синтезований способом, описаним в SYNTHESIS, 1995, 707], додають при кімнатній температурі комплекс сален-марганець (0,56г, 0,54ммоль), 4-(3-фенілпропіл)піридиноксид (0,42г, 1,8ммоль) і водний розчин гіпохлориту натрію (21г, 12,8мас.%, 36ммоль) і потім перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. Після фільтрації через целіт при промиванні водою відділяють органічну фазу, промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан:ацетон = 5:1) і потім перекристалізують з суміші етилацетат-гексан, одержуючи 2,05г заданої сполуки у вигляді ясно-коричневої кристалічної речовини (вихід 57%).

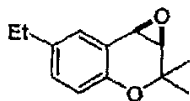
<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (с, 3Н), 1,60 (с, 3Н), 3,54 (д, J=4,3Гц, 1Н), 3,91 (д, J=4,3Гц, 1Н), 6,87 (д, J=8,5Гц, 1Н), 7,53 (дд, J=1,9, 8,5Гц, 1Н), 7,65 (д, J=1,9 ц, 1Н).

МС (EI) m/z: 145 (уш.п.), 201.

т.пл. 145,3-146,6°C [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=74,7 (с=1,0, CHCl<sub>3</sub>).

Посилальний приклад синтезу 2

(3R\*,4R\*)-3,4-епокси-6-етил-3,4-дигідро-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран



До розчину (2мл) етилацетату, що містить 100мг (0,53ммоль) 6-етил-2,2-диметил-2Н-1-бензопірану [синтезований способом, описаним у викладеній патентній заявці Японії № Sho 62-273972], додають при кімнатній температурі ком-

77189

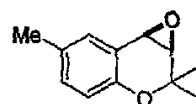
18

плекс сален-марганець (17мг, 0,016ммоль), 4-(3-фенілпропіл)ширидиноксид (12мг, 0,053ммоль) і водний розчин гіпохлориту натрію (0,96г, 1,14кг/моль, 1,1ммоль) і потім перемішують протягом двох годин при кімнатній температурі. Після фільтрації через целіт при промиванні водою відділяють органічну фазу, промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (хлороформ), одержуючи 75мг заданої сполуки у вигляді коричневої маслянистої речовини (вихід 69%).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21-1,24 (м, 6Н), 1,57 (с, 3Н), 2,54-2,59 (м, 2Н), 3,47 (д, J=4,4Гц, 1Н), 3,87 (д, J=4,4Гц, 1Н), 6,72 (д, J=8,2Гц, 1Н), 7,66 (дд, J=2,2, 8,2Гц, 1Н), 7,20 (д, J=2,2Гц, 1Н).

Посилальний приклад синтезу 3

(3R\*,4R\*)-3,4-епокси-3,4-дигідро-6-метил-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран

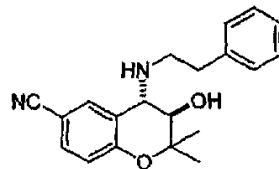


<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (с, 3Н), 1,57 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 3,47 (д, J=4,4Гц, 1Н), 3,85 (д, J=4,4Гц, 1Н), 6,69-7,14 (м, 3Н).

МС (EI) m/z: 135 (уш.п.), 189 [M-1]<sup>+</sup>.

Посилальний приклад синтезу 4

(3R\*,4S\*)-6-ціано-4-(2-фенілетиламіно)-3,4-дигідро-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран-3-ол



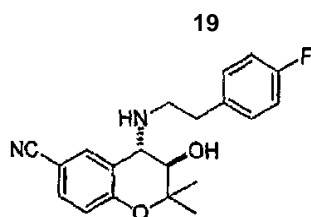
До розчину (13мл) ацетонітрилу, що містить сполуку, синтезовану за посилальним прикладом синтезу 1, (1,3г, 6,5ммоль) і перхлорат літію (2,8г, 26ммоль), додають при кімнатній температурі 2-фенілетиламін (3,3мл, 26ммоль) і перемішують протягом однієї години при 65°C. Після додавання етилацетату органічну фазу промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, і потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат = 3:1), одержуючи 1,88г заданої сполуки у вигляді коричневої маслянистої речовини (вихід 90%).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (с, 3Н), 1,49 (с, 3Н), 2,76-2,97 (м, 5Н), 3,50 (д, J=10,0Гц, 1Н), 3,63 (д, J=10,0Гц, 1Н), 6,81 (д, J=8,5Гц, 1Н), 7,22-7,41 (м, 7Н).

МС (EI) m/z: 202 (уш.п.), 323 [M+1]<sup>+</sup>.

Посилальний приклад синтезу 5

(3R\*,4S\*)-6-ціано-4-[2-(4-фторфеніл)етиламіно]-3,4-дигідро-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран-3-ол



Сполуку синтезують, використовуючи 2-(4-фторфеніл)етиламін, способом, аналогічним способу, описаному в посилальному прикладі синтезу 4.

Вихід 91%

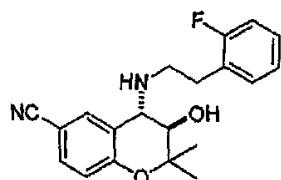
Коричнева масляниста речовина

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 2,74-2,94 (м, 5H), 3,51 (д,  $J=10,1$ Гц, 1H), 3,64 (д,  $J=10,1$ Гц, 1H), 6,82 (д,  $J=8,5$ Гц, 1H), 7,01-7,07 (м, 2H), 7,16-7,21 (м, 2H), 7,36-7,42 (м, 2H).

МС (EI)  $m/z$ : 109, 132 (уш.п.), 269, 340  $[\text{M}]^+$ .

Посилальний приклад синтезу 6

(3R\*,4S\*)-6-ціано-4-[2-(2-фторфеніл)етиламіно]-3,4-дигідро-2,2-диметил-2H-1-бензопіран-3-ол



Сполуку синтезують, використовуючи 2-(2-фторфеніл)етиламін, способом, аналогічним способом, описаному в посилальному прикладі синтезу 4.

Вихід 73%

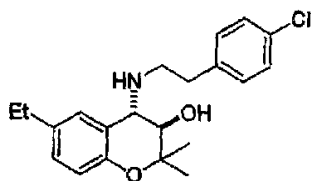
Коричнева масляниста речовина

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,18 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 2,74-2,94 (м, 5H), 3,50 (д,  $J=10,0$ Гц, 1H), 3,64 (д,  $J=10,0$ Гц, 1H), 6,81 (д,  $J=8,5$ Гц, 1H), 7,01-7,41 (м, 6H).

МС (EI)  $m/z$ : 109, 160 (уш.п.), 268, 341  $[\text{M}]^+$ .

Приклад синтезу 1

(3R\*,4S\*)-4-[2-(4-хлорфеніл)етиламіно]-6-етил-3,4-дигідро-2,2-диметил-2H-1-бензопіран-3-ол



До розчину (0,30мл) ацетонітрилу, що містить сполуку, синтезовану за посилальним прикладом синтезу 2, (59мг, 0,29ммоль) і перхлорат літію (0,38г, 1,2ммоль), додають при кімнатній температурі 2-(4-хлорфеніл)етиламін (0,21мл, 1,2ммоль) і перемішують протягом двох годин при 65°C. Після додання етилацетату органічну фазу промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, і потім сушать над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (хлороформ:етилацетат = 5:1), одержуючи 36мг

77189

20

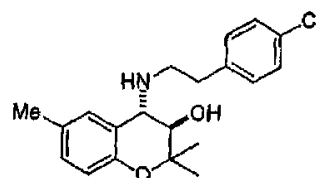
заданої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (вихід 34%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15-1,20 (м, 6H), 1,47 (с, 3H), 2,51 (кв,  $J=7,7$ Гц, 2H), 2,77-2,84 (м, 4H), 3,52 (д,  $J=10,0$ Гц, 1H), 3,62 (д,  $J=10,0$ Гц, 1H), 6,68-7,30 (м, 7H).

МС (EI)  $m/z$ : 290 (уш.п.), 341, 358  $[\text{M}-1]^+$ .

Приклад синтезу 2

(3R\*,4S\*)-4-[2-(4-хлорфеніл)етил аміно]-3,4-дигідро-6-метил-2,2-диметил-2H-1-бензопіран-3-ол



Сполуку синтезують, використовуючи сполуку, синтезовану в посилальному прикладі синтезу 3, способом, аналогічним способом, описаному в прикладі синтезу 1.

Вихід 60%

Безбарвна кристалічна речовина

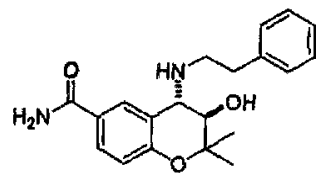
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,16 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,77-2,83 (м, 5H), 3,50-3,59 (м, 2H), 6,66-7,28 (м, 7H).

МС (FAB)  $m/z$ : 346  $[\text{M}]^+$  (уш.п.).

т.пл. 133-135°C

Приклад синтезу 3

(3R\*,4S\*)-6-карбамоіл-4-(2-фенілетиламіно)-3,4-дигідро-2,2-диметил-2H-1-бензопіран-3-ол



До розчину (7,2мл) диметилсульфіду, що містить сполуку, синтезовану в посилальному прикладі синтезу 4, (1,44г, 4,47ммоль) при охолодженні льодом додають 30% водний розчин перекису водню (1,44мл) і карбонат калію (93мг, 0,67ммоль) і перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після додання невеликої кількості води і подальшого додання насиченого бікарбонату натрію екстрагують етилацетатом і сушать над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок перекристалізують з розчинника етилацетат-гексан, одержуючи 1,28г заданої сполуки у вигляді безбарвної кристалічної речовини (вихід 84%).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,10 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 2,72-2,83 (м, 4H), 3,54 (дд,  $J=5,2$ , 9,1Гц, 1H), 3,64 (д,  $J=9,1$ Гц, 1H), 5,27 (д,  $J=5,2$ Гц, 1H), 6,72 (д,  $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22-7,41 (м, 5H), 7,61 (дд,  $J=1,9$ , 8,4Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=1,9$ Гц, 1H).

МС (EI)  $m/z$ : 267 (уш.п.), 341  $[\text{M}]^+$ .

т.пл. 162,0-162,5°C

Приклад синтезу 4

(3R\*,4S\*)-6-карбамоіл-4-[2-(4-фторфеніл)етиламіно]-3,4-дигідро-2,2-диметил-2H-1-бензопіран-3-ол



Сполуку синтезують, використовуючи сполуку, синтезовану в посилальному прикладі синтезу 5, способом, аналогічним способу, описаному в прикладі синтезу 3.

Вихід 79%

Безбарвна кристалічна речовина

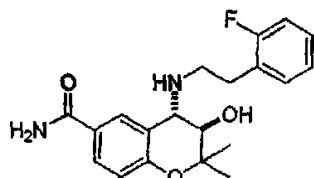
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,10 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 2,54-2,83 (м, 4H), 3,54 (дд,  $J=5,1$ , 8,9Гц, 1H), 3,63 (д,  $J=8,9$ Гц, 1H), 5,26 (д,  $J=5,1$ Гц, 1H), 6,71 (д,  $J=8,3$ Гц, 1H), 7,04-7,10 (м, 2H), 7,21-7,26 (м, 2H), 7,61 (дд,  $J=2,2$ , 8,3Гц, 1H), 8,03 (д,  $J=2,2$ Гц, 1H).

МС (EI)  $m/z$ : 177 (уш.п.), 286, 358  $[\text{M}]^+$ .

т.пл. 186,5-189,3°C

Приклад синтезу 5

(3R\*,4S\*)-6-карбамоіл-4-[2-(4-фторфеніл)етиламіно]-3,4-дигідро-2,2-диметил-2H-1-бензопіран-3-ол



Сполуку синтезують, використовуючи сполуку, синтезовану в посилальному прикладі синтезу 6, способом, аналогічним способу, описаному в прикладі синтезу 3.

Вихід 34%

Безбарвна кристалічна речовина

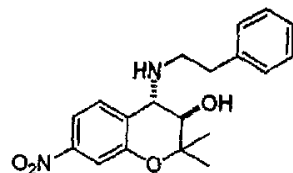
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,10 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 2,20-2,80 (м, 4H), 3,54-3,63 (м, 2H), 5,27 (д,  $J=5,2$ Гц, 1H), 6,71 (д,  $J=8,5$ Гц, 1H), 7,07-7,29 (м, 4H), 7,61 (дд,  $J=8,5$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H).

МС (EI)  $m/z$ : 286 (уш.п.), 359  $[\text{M}]^+$ .

т.пл. 149,0-152,1°C

Приклад синтезу 6

(3R\*,4i\*)-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-(2'-фенетиламіно)-2H-1-бензопіран-3-олмалеат



До змішаного розчину оцтової кислоти (135мл) і 4моль/л хлористоводневої кислота (135мл), що містить (3R\*,4S\*)-6-аміно-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-(2'-фенетиламіно)-2H-1-бензопіран-3-ол (45г, 125,9ммоль), додають по краплях водний розчин нітриту натрію (8,69г, 125,9ммоль, розчинений в 45мл води) при -20°C протягом 30 хвилин, з подальшим доданням по краплях 50% розчину фосфористої кислоти (225мл). Температуру реак-

ційного розчину підвищують до 0°C і вказаний розчин перемішують протягом однієї години. Реакційну суміш підлугують (pH 12) за допомогою 10моль/л водного розчину гідроксиду натрію, екстрагують етилацетатом, потім органічну фазу промивають 1моль/л водним розчином гідроксиду натрію, насиченим водним розчином хлориду амонію і насиченим водним розчином хлориду натрію, і, нарешті, сушать над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищують хроматографією на колонці з силікагелем (гексан:етилацетат - 5:1), задану сполуку у вільній формі одержують у вигляді коричневої маслянистої речовини. Потім етанольний розчин (172мл), що містить малеїнову кислоту (13,5г, 115ммоль), додають по краплях в етанольний розчин (345мл), що містить сполуку у вільній формі, в умовах кипіння розчинника. Реакційний розчин перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. Одержані кристали фільтрують, промивають етанолом і сушать, одержуючи задану сполуку (41,3г, вихід 72%).

Ясно-жовті кристали, т.пл. 201-202°C,  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 2,87-3,05 (м, 3H), 3,23-3,26 (м, 1H), 3,35 (уш.с, 1H), 3,97 (дд,  $J=4,7$  і 9,0Гц, 1H), 4,42 (д,  $J=9,0$ Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 6,21 (уш.с, 1H), 7,20-7,35 (м, 5H), 7,60 (с, 1H), 7,84 (с, 2H).

МС (EI)  $m/z$ : 343  $[\text{M}+1]^+$ , 105 (уш.п.).

Препаративні приклади

Препаративний приклад 1

Таблетка:

сполука за винаходом	10г
лактоза	260г
мікрокристалічна целюлоза	600г
кукурудзяний крохмаль	350г
гідроксипропіл целюлоза	100г
КМЦ-Са	150г
стеарат магнію	30г
Загальна маса	1500г

Вищезгадані інгредієнти змішують загальноприйнятим способом і потім одержують 10000 таблеток, покритих цукровою оболонкою, кожна з яких містить 1мг активного інгредієнта на таблетку.

Препаративний приклад 2

Капсула:

сполука за винаходом	10г
лактоза	440г
мікрокристалічна целюлоза	1000г
стеарат магнію	50г
Загальна маса	1500г

Вищезгадані інгредієнти змішують загальноприйнятим способом і потім заповнюють в желатинові капсули, одержуючи 10000 капсул, кожна з яких містить 1мг активного інгредієнта на капсулу.

Препаративний приклад 3

М'яка капсула:

сполука за винаходом	10г
ПЕГ 400	479г
тригліцерид насичених жирних кислот	1500г
м'ятна олія	1г
полісорбат 80	10г
Загальна маса	2000г

Вищезгадані інгредієнти змішують загальноприйнятим способом і потім заповнюють в м'які желатинові капсули №3, одержуючи 10000 м'яких

капсул, кожна з яких містить 1мг активного інгредієнта на капсулу.

#### Препаративний приклад 4

Мазь:

сполука за винаходом	1,0г
вазелинове масло	10,0г
цетанол	20,0г
білий вазелін	68,4г
етилпарабен	0,1г
1-ментол	0,5г
Загальна маса	100,0г

Вищезгадані інгредієнти змішують загальноприйнятим способом, одержуючи 1% мазь.

#### Препаративний приклад 5

Супозиторій:

сполука за винаходом	1г
Witepsol H15*	478г
Witepsol W35*	520г
полісорбат 80	1г
Загальна маса	1000г

(\* торгова назва сполук тригліцеридного типу)

Вищезгадані інгредієнти змішують в розплав загальноприйнятим способом, заливають в контейнери для супозиторіїв і охолоджують до твердіння, одержують 1000 супозиторіїв (1г), кожний утримуючий 1мг активного інгредієнта на супозиторій.

#### Препаративний приклад 6

Ін'єкційний розчин:

сполука за винаходом	1мг
дистильована вода для ін'єкції	5мл

Використовують, розбавляючи перед вживанням.

Приклад фармакологічного дослідження

Дії на ефективний рефракторний період

Методика

Гончих собак анестезують за допомогою пентобарбіталу натрію і здійснюють торакотомію вздовж серединної лінії, застосовуючи апарат штучної вентиляції легенів, роблять розріз на перикардії для розкриття серця. Знімають ЕКГ, використовуючи біполярні електроди, приєднані до поверхні звільненої стінки правого передсердя, вухка правого передсердя і звільненої стінки правого шлуночка. Стимулюють блукаючі нерви, використовуючи апарат для електростимуляції з ніхромовими проводками, введеними двосторонньо в блукаючі нерви шиї. Умови для електростимуляції блукаючих нервів встановлюють так, щоб RR інтервали на ЕКГ мали тривалість майже на 100мсек більше в порівнянні з RR інтервалами до початку стимуляції.

Передсердний і шлуночковий ефективні рефракторні періоди визначають, застосовуючи S1-82-метод екстрастимуляції при довжині основного циклу 300мсек під час білатеральної стимуляції блукаючих нервів, використовуючи електростимулятор, що програмується. Після ряду з 10 основних стимулів (S1) виникають передчасні екстрастимули (S2) при 2-кратній діастолічній граничній величині. Інтервал S1-S2 послідовно знижують до 2мсек, і ефективний рефракторний період визначають як точку, при якій S2 виявляється недостатнім, щоб викликати поширену відповідь.

Для оцінки ефективності лікарського засобу визначають передсердний і шлуночковий ефективні рефракторні періоди перед введенням лікарського засобу, потім вводять внутрішньовенно відповідну сполуку при дозі 0,3мг/кг і передсердний і шлуночковий ефективні рефракторні періоди визначають через 5хв. після введення.

Результати виражені під часі пролонгації передсердного і шлуночкового ефективних рефракторних періодів, тобто [ефективний рефракторний період після введення лікарського засобу] - [ефективний рефракторний період до введення лікарського засобу] (мсек).

Таблиця 6

Сполука (Приклад синтезу №)	Час пролонгації ефективного рефракторного періоду (мсек)	
	Передсердя	Шлуночок
2	23	4
3	21	4
4	23	-10
5	19	3
6	36	9

#### Результати

Сполуки згідно з даним винаходом надають пролонгуючу дію на ефективний рефракторний період, селективну у відношенні передсердя.

Ефективність дії сполук даного винаходу

Сполуки згідно з даним винаходом надають пролонгуючу дію на ефективний рефракторний період, селективну у відношенні передсердя, і тому можуть бути використані як агенти проти мерехтіння передсердь і агентів проти суправентрикулярної тахікардії і корисні як фармацевтичні засоби. Далі, оскільки сполуки згідно з даним винаходом впливають слабким чином на шлуночок, вони здатні забезпечити безпечне лікування вищезгаданих аритмічних станів.