



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57885 (13) C2

(51) 7 C07D311/68, 405/12,

A61K31/453, A61P9/06, C07D311/70

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

(54) БЕНЗОПИРАНОВЕ ПОХІДНЕ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 2002043137

(22) 14 09 2000

(24) 15 07 2003

(86) PCT/JP00/06323, 14 09 2000

(31) 11/264455

(32) 17 09 1999

(33) JP

(46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р.

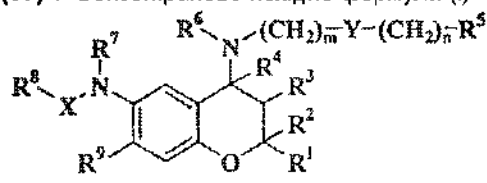
(72) Охрай Казухіко, JP, Таникава Кейзо, JP,
Янагіхара Казуфумі, JP, Сігета Юкіхіро, JP, Цука-
госі Тору, JP, Ямасіта Тору, JP

(73) НІССАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД, JP

(56) WO 9113865, A, 19 09 1991

WO 9804542, A, 05 02 1998

(57) 1 Бензопіранове похідне формули (I)



де R^1 і R^2 , кожний незалежно, являють собою атом водню, C_{1-6} -алкільну групу, де вказана алкільна група може бути необов'язково заміщена атомом галогену, C_{1-6} -алкоксигрупою або гідроксильною групою, або фенільну групу, де вказана фенільна група може бути необов'язково заміщена атомом галогену, гідроксильною групою, нітрогрупою, ціаногрупою, C_{1-6} -алкільною групою або C_{1-6} -алкоксигрупою,

R^3 являє собою гідроксильну групу або C_{1-6} -алкілкарбонілоксигрупу,

R^4 являє собою атом водню, або R^3 і R^4 разом утворюють зв'язок,

m представляє ціле число від 0 до 4,

n представляє ціле число від 0 до 4,

Y відсутній або являє собою $CR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являє собою атом водню або C_{1-6} -алкільну групу,

R^5 являє собою арильну групу або гетероарильну групу, де вказана арильна група і вказана гетероарильна група можуть бути необов'язково заміщені $(R^{10})_q$, де R^{10} являє собою атом галогену, гідроксильну групу, C_{1-6} -алкільну групу, де вказана алкільна група може бути необов'язково заміщена атомом галогену або C_{1-6} -алкоксигрупою, або R^{10} являє собою нітрогрупу, ціаногрупу, формільну

групу, формамідну групу, аміногрупу, C_{1-6} -алкілкарбонілоксигрупу, ді- C_{1-6} -алкіламіногрупу, C_{1-6} -алкілкарбоніламіногрупу, C_{1-6} -

алкілсульфоніламіногрупу, амінокарбонільну групу, C_{1-6} -алкіламінокарбонільну групу, ді- C_{1-6} -алкіламінокарбонільну групу, C_{1-6} -алкілкарбонільну групу, C_{1-6} -алкоксикарбонільну групу, аміносульфонільну групу, C_{1-6} -алкілсульфонільну групу, карбонільну групу або арилкарбонільну групу, q являє собою ціле число від 1 до 3, і кожний R^{10} може бути однаковим або відмінним, якщо q рівний 2 або 3,

R^6 представляє атом водню або C_{1-6} -алкільну групу,

R^7 представляє атом водню або C_{1-6} -алкільну групу,

X відсутній або являє собою $C=O$ або SO_2 ,

R^8 являє собою атом водню, C_{1-6} -алкільну групу, де вказана алкільна група може бути необов'язково заміщена атомом галогену, гідроксильною групою або C_{1-6} -алкоксигрупою, або C_{3-6} -циклоалкільну групу, і

R^9 являє собою атом водню, атом галогену, нітрогрупу або ціаногрупу, або його фармацевтично прийнятна сіль

2 Бензопіранове похідне або його фармацевтично прийнятна сіль за пунктом 1, де R^1 і R^2 , обидва, являють собою метильні групи, R^3 представляє гідроксильну групу, і R^4 представляє атом водню

3 Бензопіранове похідне або його фармацевтично прийнятна сіль за пунктом 2, де R^9 являє собою атом водню або нітрогрупу

4 Бензопіранове похідне або його фармацевтично прийнятна сіль за пунктом 3, де X являє собою $C=O$, а R^6 і R^7 , обидва, являють собою атоми водню

5 Бензопіранове похідне або його фармацевтично прийнятна сіль за пунктом 4, де R^5 являє собою бензольне кільце, Y відсутній, m дорівнює 0, а n дорівнює 1 або 2

6 Бензопіранове похідне або його фармацевтично прийнятна сіль за пунктом 5, де R^8 являє собою алкільну групу, R^9 являє собою нітрогрупу, а n дорівнює 2

7 Лікарський засіб, який відрізняється тим, що включає бензопіранове похідне або його фармацевтично прийнятну сіль за пунктом 1 як активний інгредієнт

(13) C2

(11) 57885

(19) UA

8 Лікарський засіб для лікування аритмії, який відрізняється тим, що включає бензопіранове

похідне або його фармацевтично прийнятну сіль за пунктом 1 як активний інгредієнт

Даний винахід відноситься до бензопіранових похідних, що володіють пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду, які використовуються для лікування аритмії у свавців, включаючи людей

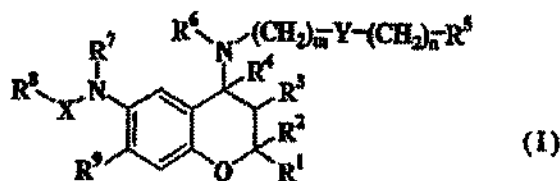
Що стосується бензопіранових похідних, були відомі 4-ацетамінобензопіранові похідні, приклади яких представлені Cromakalim (викладення японської патентної заявки № Sho 58-67683) Ці 4-ацетамінобензопіранові похідні, приклади яких представлені Cromakalim, як відомо, відкривають чутливі до АТФ K^+ канали і ефективні для лікування гіпертензії або астми, але не було якої-небудь згадки відносно лікування аритмії, заснованої на пролонгуючій дії відносно функціонального рефрактерного періоду

У цей час антиаритмічні засоби, що застосовуються, які володіють пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду як головною функцією (такі як лікарські засоби Класу I по класифікації антиаритмічних лікарських засобів по Vaughan Williams, або d-соталол, що належить до Класу III), володіють дуже небезпечною дією, що викликає аритмію, яка може приводити до несподіваної смерті, таким як трепетання на основі подовження потенціалу дії м'язів шлуночків, пов'язаного з пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду, що стає терапевтичними проблемами Таким чином, бажані засоби, що мають менше побічних ефектів

По даному винаходу проведені інтенсивні дослідження сполук, що володіють пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду, більше селективних відносно м'язів передсердь в порівнянні з м'язами шлуночків, і виявлено, що сполука із загальною формулою (I) володіє пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду, селективною відносно м'язів передсердь без якого-небудь впливу на рефрактерний період м'язів шлуночків і параметри потенціалу дії

У зв'язку з даним винаходом були інтенсивно вивчені бензопіранові похідні і виявлено, що сполука формули (I) володіє сильною пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду, і вона корисна як антиаритмічний агент Даний винахід заснований на даному відкритті

Даний винахід відноситься до бензопіранового похідного формули (I)



де R^1 і R^2 , кожний незалежно, являють собою атом водню, C_{1-6} -алкільну групу, де алкільна група може бути необов'язково заміщена атомом гало-

гену, C_{1-6} -алкокси групою або гідроксильною групою, або фенільну групу, де фенільна група може бути необов'язково заміщена атомом галогену, гідроксильною групою, нітрогрупою, ціаногрупою, C_{1-6} -алкільною групою або C_{1-6} -алкоксигрупою,

R^3 являє собою гідроксильну групу або C_{1-6} -алкілкарбонілоксигрупу,

R^4 являє собою атом водню, або R^3 і R^4 разом утворюють зв'язок,

m представляє ціле число від 0 до 4,

n представляє ціле число від 0 до 4,

Y відсутній або являє собою $CR^{11}R^{12}$, де R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, являє собою атом водню або C_{1-6} -алкільну групу,

R^5 являє собою арильну групу або гетероарильну групу, де арильна група або гетероарильна група можуть бути необов'язково заміщені q- (R^{10}), де R^{10} являє собою атом галогену, гідроксильну групу, C_{1-6} -алкільну групу, де алкільна група може бути необов'язково заміщена атомом галогену або C_{1-6} -алкоксигрупою, або R являє собою нітрогрупу, ціаногрупу, формільну групу, формамідну групу, аміногрупу, C_{1-6} -алкіламіногрупу, ди- C_{1-6} -алкіламіногрупу, C_{1-6} -алкілкарбоніл аміногрупу, C_{1-6} -алкілсульфоніламіногрупу, амінокарбонільну групу, C_{1-6} -алкіламінокарбонільну групу, ди- C_{1-6} -алкіламінокарбонільну групу, C_{1-6} -алкілкарбонільну групу, C_{1-6} -алкоксикарбонільну групу, аміносолонільну групу, C_{1-6} -алкілсульфонільну групу, карбоксильну групу або арилкарбонільну групу, q являє собою ціле число від 1 до 3, і кожний R^{10} може бути однаковим або відмінним, якщо q рівний 2 або 3,

R^6 представляє атом водню або C_{1-6} -алкільну групу,

R^7 представляє атом водню або C_{1-6} -алкільну групу, X відсутній або являє собою C=O або SO_2 ,

R^8 являє собою атом водню, C_{1-6} -алкільну групу, де алкільна група може бути необов'язково заміщена атомом галогену, гідроксильною групою або C_{1-6} -алкоксигрупою, або C_{3-6} -циклоалкільну групу,

R^9 являє собою атом водню, атом галогену, нітрогрупу або ціаногрупу, або його фармацевтично прийнятної солі

Сполука по даному винаходу володіє сильною пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду і може використовуватися як лікарський засіб для лікування аритмії

Відповідні заступники для сполуки (I) по даному винаходу конкретно проілюстровані далі

Тут «n» означає нормальний, «i» означає ізо, «вт» означає вторинний, «т» означає третинний, «ц» означає цикло-, «о» означає орто-, «м» означає мета-, і «п» означає пара-

Прикладами C_{1-6} -алкільних груп можуть бути метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вт-бутил, т-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 і гідроксиметил і т д

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

Як атоми галогену можуть бути атом фтору, атом хлору, атом бромов і атом йоду. Переважаючими є атом фтору, атом хлору і атом бромов

Прикладами C_{1-6} -алкоксигруп можуть бути метокси, трифторметокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, вт-бутокси, т-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 і 3,3-диметил-н-бутокси і т д

Переважаючими є метокси, етокси, н-пропокси і ізопропокси

Прикладами C_{1-6} -алкілкарбонілоксигруп можуть бути метилкарбонілокси, етилкарбонілокси, н-пропілкарбонілокси, ізопропілкарбонілокси, н-бутилкарбонілокси, ізобутилкарбонілокси, вт-бутилкарбонілокси, т-бутилкарбонілокси, 1-пентилкарбонілокси, 2-пентилкарбонілокси, 3-пентилкарбонілокси, ізопентилкарбонілокси, неопентилкарбонілокси, т-пентилкарбонілокси, 1-гексилкарбонілокси, 2-гексилкарбонілокси, 3-гексилкарбонілокси, 1-метил-н-пентилкарбонілокси, 1,1,2-три-метил-н-пропілкарбонілокси, 1,2,2-триметил-н-пропілкарбонілокси і 3,3-диметил-н-бутилкарбонілокси і т д

Переважаючими є метилкарбонілокси, етилкарбонілокси, н-пропілкарбонілокси, ізопропілкарбонілокси, н-бутилкарбонілокси і т-бутилкарбонілокси

Прикладами арильних груп можуть бути феніл, біфеніл, нафтил, антріл і фенантріл, і т д

Переважаючими є феніл, біфеніл і нафтил

Прикладами гетероарильних груп можуть бути 2-тієніл, 3-тієніл, 2-фурил, 3-фурил, 2-піраніл, 3-піраніл, 4-піраніл, 2-бензофураніл, 3-бензофураніл, 4-бензофураніл, 5-бензофураніл, 6-бензофураніл, 7-бензофураніл, 1-ізобензофураніл, 4-ізобензофураніл, 5-ізобензофураніл, 2-бензотієніл, 3-бензотієніл, 4-бензотієніл, 5-бензотієніл, 6-бензотієніл, 7-бензотієніл, 1-ізобензотієніл, 4-ізобензотієніл, 5-ізобензотієніл, 2-хроменіл, 3-хроменіл, 4-хроменіл, 5-хроменіл, 6-хроменіл, 7-хроменіл, 8-хроменіл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 1-піразоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, 5-ізотіазоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піразиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 1-індолізиніл, 2-індолізиніл, 3-індолізиніл, 5-індолізиніл, 6-індолізиніл, 7-індолізиніл, 8-індолізиніл, 1-ізоіндоліл, 4-ізоіндоліл, 5-ізоіндоліл, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 4-індоліл, 5-індоліл, 6-індоліл, 7-індоліл, 1-індазоліл, 2-індазоліл, 3-індазоліл, 4-індазоліл, 5-індазоліл, 6-

індазоліл, 7-індазоліл, 1-пуриніл, 2-пуриніл, 3-пуриніл, 6-пуриніл, 7-пуриніл, 8-пуриніл, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 6-хіноліл, 7-хіноліл, 8-хіноліл, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 6-ізохіноліл, 7-ізохіноліл, 8-ізохіноліл, 1-фталазиніл, 5-фталазиніл, 6-фталазиніл, 2-нафтиридиніл, 3-нафтиридиніл, 4-нафтиридиніл, 2-хіноксалініл, 5-хіноксалініл, 6-хіноксалініл, 2-хіназолініл, 4-хіназолініл, 5-хіназолініл, 6-хіназолініл, 7-хіназолініл, 8-хіназолініл, 3-ціннолініл, 4-ціннолініл, 5-ціннолініл, 6-ціннолініл, 7-ціннолініл, 8-ціннолініл, 2-птеридиніл, 4-птеридиніл, 6-птеридиніл, 7-птеридиніл і 3-фуразаніл і т д

Переважаючими є 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил і т д

Прикладами C_{1-6} -алкіламіногруп можуть бути метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, циклопропіламіно, н-бутиламіно, ізобутиламіно, вт-бутиламіно, т-бутиламіно, циклобутиламіно, 1-пентиламіно, 2-пентиламіно, 3-пентиламіно, ізопентиламіно, неопентиламіно, т-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 і 3,3-диметил-н-бутиламіно і т д

Переважаючими є метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно і н-бутиламіно

Прикладами ди- C_{1-6} -алкіламіногруп можуть бути диметиламіно, діетиламіно, ди-н-пропіламіно, діізопропіламіно, дициклопропіламіно, ди-н-бутиламіно, діізобутиламіно, ди-вт-бутиламіно, ди-т-бутиламіно, дициклобутиламіно, ди-1-пентиламіно, ди-2-пентиламіно, ди-3-пентиламіно, діізопентиламіно, динеопентиламіно, ди-т-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(вт-бутил)аміно, метил(т-бутил)аміно, метил(циклобутил)аміно, етил(н-пропіл)-аміно, етил(ізопропіл)аміно, етил(циклопропіл)аміно, етил(н-бутил)аміно, етил(ізобутил)аміно, етил(вт-бутил)аміно, етил(т-бутил)аміно, етил(циклобутил)аміно, н-пропіл(ізопропіл)аміно, н-пропіл(циклопропіл)аміно, н-пропіл(н-бутил)аміно, н-пропіл-(ізобутил)аміно, н-пропіл(вт-бутил)аміно, н-пропіл(т-бутил)-аміно, н-пропіл(циклобутил)аміно, ізопропіл(циклопропіл)-аміно, ізопропіл(н-бутил)аміно, ізопропіл(ізобутил)аміно, ізопропіл(вт-бутил)аміно, ізопропіл(т-бутил)аміно, ізопропіл-(циклобутил)аміно, циклопропіл(н-бутил)аміно, циклопропіл-(ізобутил)аміно, циклопропіл(вт-бутил)аміно, циклопропіл(т-бутил)аміно, циклопропіл(циклобутил)аміно, н-бутил(ізобутил)-аміно, н-бутил(вт-бутил)аміно, н-бутил(т-бутил)аміно, н-бутил-(циклобутил)аміно, ізобутил(вт-бутил)аміно, ізобутил(т-бутил)-аміно, ізобутил(циклобутил)аміно, вт-бутил(т-бутил)аміно, вт-

бутил (циклобутил) аміно і т-бутил(циклобутил)аміно і т д

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

Прикладами C_{1-6} -алкілкарбоніламіногруп можуть бути метил-карбоніламіно, етилкарбоніламіно, н-пропілкарбоніламіно, ізопропілкарбоніламіно, н-бутилкарбоніл аміно, ізобутил-карбоніламіно, вт-бутилкарбоніламіно, т-бутилкарбоніламіно, 1-пентилкарбоніламіно, 2-пентилкарбоніламіно, 3-пентилкарбоніламіно, ізопентилкарбоніламіно, неопентилкарбоніламіно, т-пентилкарбоніламіно, 1-гексилкарбоніламіно, 2-гексилкарбоніламіно, 3-гексилкарбоніламіно і т д

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

Як C_{1-6} -алкілсульфоніламіногрупи можуть бути метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно, н-пропілсульфоніламіно, ізопропілсульфоніламіно, н-бутилсульфоніламіно, ізобутилсульфоніламіно, вт-бутилсульфоніламіно, т-бутил-сульфоніламіно, 1-пентилсульфоніламіно, 2-пентилсульфоніламіно, 3-пентилсульфоніламіно, ізопентилсульфоніламіно, неопентилсульфоніламіно, т-пентилсульфоніламіно, 1-гексилсульфоніламіно, 2-гексилсульфоніламіно і 3-гексилсульфоніламіно і т д

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

Як C_{1-6} -алкіламінокарбонільні групи можуть бути метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, н-пропіламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, н-бутиламінокарбоніл, ізобутиламінокарбоніл, вт-бутиламінокарбоніл, т-бутиламінокарбоніл, 1-пентиламінокарбоніл, 2-пентиламінокарбоніл, 3-пентиламіно-карбоніл, ізопентиламінокарбоніл, неопентиламінокарбоніл, т-пентиламінокарбоніл, 1-гексиламінокарбоніл, 2-гексиламіно-карбоніл, 3-гексиламінокарбоніл і т д

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

Як ди- C_{1-6} -алкіламінокарбонільні групи можуть бути названі диметиламінокарбоніл, діетиламінокарбоніл, ди-н-пропіламінокарбоніл, діізопропіламінокарбоніл, дициклопропіламінокарбоніл, ди-н-бутиламінокарбоніл, діізобутиламінокарбоніл, ди-вт-бутиламінокарбоніл, ди-т-бутиламінокарбоніл, ди-циклобутиламінокарбоніл, ди-1-пентиламінокарбоніл, ди-2-пентиламінокарбоніл, ди-3-пентиламінокарбоніл, діізопентиламінокарбоніл, ди-неопентиламінокарбоніл, ди-т-пентиламінокарбоніл, дициклопентиламінокарбоніл, ди-1-гексиламінокарбоніл, ди-2-гексиламінокарбоніл, ди-3-гексиламінокарбоніл і т д

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

Прикладами C_{1-6} -алкілкарбонільних груп можуть бути метилкарбоніл, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, н-

бутилкарбоніл, ізобутилкарбоніл, вт-бутилкарбоніл, т-бутил-карбоніл, 1-пентилкарбоніл, 2-пентилкарбоніл, 3-пентилкарбоніл, ізопентилкарбоніл, неопентилкарбоніл, т-пентил-карбоніл, 1-гексилкарбоніл, 2-гексилкарбоніл і 3-гексилкарбоніл

Переважними є метилкарбоніл, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл і н-бутилкарбоніл

Прикладами C_{1-6} -алкоксикарбонільних груп можуть бути метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, вт-бутоксикарбоніл, т-бутоксикарбоніл, 1-пентилоксикарбоніл, 2-пентил-оксикарбоніл, 3-пентилоксикарбоніл, ізопентилоксикарбоніл, неопентилоксикарбоніл, т-пентилоксикарбоніл, 1-гексилокси-карбоніл, 2-гексилоксикарбоніл і 3-гексилоксикарбоніл і т д

Переважними є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл і н-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, вт-бутоксикарбоніл і т-бутоксикарбоніл

Прикладами C_{1-6} -алкілсульфонільних груп можуть бути метансульфоніл і етансульфоніл

Прикладами арилкарбонільних груп можуть бути бензоіл, п-метилбензоіл, п-т-бутилбензоіл, п-метоксибензоіл, п-хлор-бензоіл, п-нітробензоіл і п-ціанобензоіл

Переважними є бензоіл, п-нітробензоіл і п-ціанобензоіл

Прикладами C_{3-6} -циклоалкільних груп можуть бути циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил і т д

Переважними є циклопропіл, циклобутил і циклогексил

Прикладами переважних сполук, що використовуються в даному винаході, є наступні сполуки

(1) Бензопіранове похідне формули (I) або його фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 і R^2 , обидва, являють собою метильні групи, R^3 представляє гідроксильну групу, а R^4 являє собою атом водню

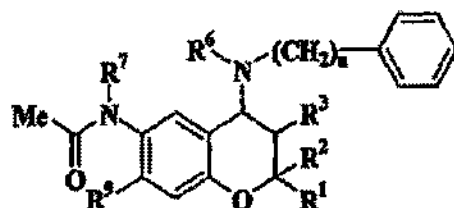
(2) Бензопіранове похідне або його фармацевтично прийнятна сіль, визначені в (1), де R^9 представляє атом водню або нітрогрупу

(3) Бензопіранове похідне або його фармацевтично прийнятна сіль, визначені в (2), де X являє собою $C=O$, а R^6 і R^7 , обидва, представляють атоми водню

(4) Бензопіранове похідне або його фармацевтично прийнятна сіль, визначені в (3), де R^5 являє собою бензольне кільце, Y відсутній, m дорівнює 0, n дорівнює 1 або 2

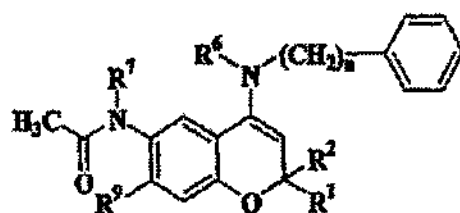
(5) Бензопіранове похідне або його фармацевтично прийнятна сіль, визначені в (3), де R^8 являє собою алкільну групу, R^9 представляє нітрогрупу, а n дорівнює 2 Конкретні приклади сполук, які можуть використовуватися в даному винаході, показані нижче, але даний винахід не обмежений ними Нижче «за Me» 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, «Ac» означає ацетильну групу ($COCH_3$), а «-» означає зв'язок,

Таблица 1



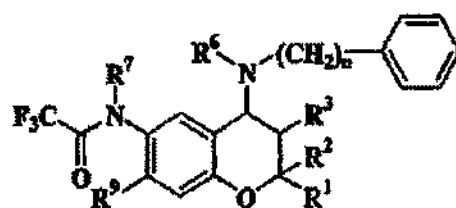
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n
H	H	OH	H	H	H	0
Me	Me	OH	Me	H	H	1
Me	Me	OH	Et	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pr	H	H	3
Me	Me	OH	i-Pr	H	H	4
Me	Me	OH	n-Bu	H	H	0
Me	Me	OH	i-Bu	H	H	1
Me	Me	OH	t-Bu	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pen	H	H	3
Me	Me	OH	n-Hex	H	H	4
Me	Me	OH	H	H	H	2
Me	Me	OH	Me	H	H	2
Me	Me	OH	Et	H	H	3
Me	Me	OCOMe	H	H	H	2
Me	Me	OCOEt	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	H	NO ₂	3
Me	Me	OH	H	H	NO ₂	4
Ph	Ph	OH	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	OH	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	H	CN	3

Таблица 2



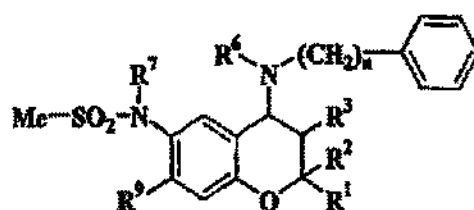
R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n
H	H	H	H	H	0
Me	Me	Me	H	H	1
Me	Me	Et	H	H	2
Me	Me	n-Pr	H	H	3
Me	Me	i-Pr	H	H	4
Me	Me	n-Bu	H	H	0
Me	Me	i-Bu	H	H	1
Me	Me	t-Bu	H	H	2
Me	Me	n-Pen	H	H	3
Me	Me	n-Hex	H	H	4
Me	Me	H	H	H	2
Me	Me	Me	H	H	2
Me	Me	Et	H	H	3
Me	Me	H	H	H	2
Me	Me	H	H	NO ₂	2
Me	Me	H	Me	NO ₂	1
Me	Me	H	Et	NO ₂	2
Me	Me	H	n-Pr	NO ₂	3
Ph	Ph	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	H	CN	3

Таблица 3



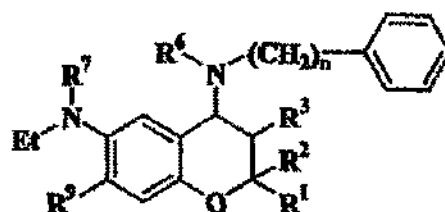
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n
H	H	OH	H	H	H	0
Me	Me	OH	Me	H	H	1
Me	Me	OH	Et	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pr	H	H	3
Me	Me	OH	i-Pr	H	H	4
Me	Me	OH	n-Bu	H	H	0
Me	Me	OH	i-Bu	H	H	1
Me	Me	OH	t-Bu	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pen	H	H	3
Me	Me	OH	n-Hex	H	H	4
Me	Me	OH	H	H	H	2
Me	Me	OH	Me	H	H	2
Me	Me	OH	Et	H	H	3
Me	Me	OCOMe	H	H	H	2
Me	Me	OCOEt	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	Me	NO ₂	1
Me	Me	OH	H	Et	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	n-Pr	NO ₂	3
Ph	Ph	OH	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	OH	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	H	CN	3

Таблица 4



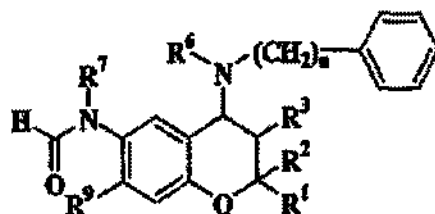
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n
H	H	OH	H	H	H	0
Me	Me	OH	Me	H	H	1
Me	Me	OH	Et	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pr	H	H	3
Me	Me	OH	i-Pr	H	H	4
Me	Me	OH	n-Bu	H	H	0
Me	Me	OH	i-Bu	H	H	1
Me	Me	OH	t-Bu	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pen	H	H	3
Me	Me	OH	n-Hex	H	H	4
Me	Me	OH	H	H	H	2
Me	Me	OH	Me	H	H	2
Me	Me	OH	Et	H	H	3
Me	Me	OCOMe	H	H	H	2
Me	Me	OCOEt	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	Me	NO ₂	1
Me	Me	OH	H	Et	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	n-Pr	NO ₂	3
Ph	Ph	OH	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	OH	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	H	CN	3

Таблица 5



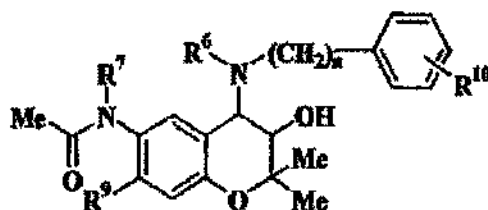
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁹	n
H	H	OH	H	H	H	0
Me	Me	OH	Me	H	H	1
Me	Me	OH	Et	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pr	H	H	3
Me	Me	OH	i-Pr	H	H	4
Me	Me	OH	n-Bu	H	H	0
Me	Me	OH	i-Bu	H	H	1
Me	Me	OH	t-Bu	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pen	H	H	3
Me	Me	OH	n-Hex	H	H	4
Me	Me	OH	H	H	H	2
Me	Me	OH	Me	H	H	2
Me	Me	OH	Et	H	H	3
Me	Me	OCOMe	H	H	H	2
Me	Me	OCOEt	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	Me	NO ₂	1
Me	Me	OH	H	Et	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	n-Pr	NO ₂	3
Ph	Ph	OH	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	OH	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	H	CN	3

Таблица 6



R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁹	n
H	H	OH	H	H	H	0
Me	Me	OH	Me	H	H	1
Me	Me	OH	Et	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pr	H	H	3
Me	Me	OH	i-Pr	H	H	4
Me	Me	OH	n-Bu	H	H	0
Me	Me	OH	i-Bu	H	H	1
Me	Me	OH	t-Bu	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pen	H	H	3
Me	Me	OH	n-Hex	H	H	4
Me	Me	OH	H	H	H	2
Me	Me	OH	Me	H	H	2
Me	Me	OH	Et	H	H	3
Me	Me	OCOMe	H	H	H	2
Me	Me	OCOEt	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	Me	NO ₂	1
Me	Me	OH	H	Et	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	n-Pr	NO ₂	3
Ph	Ph	OH	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	OH	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	H	CN	3

Таблиця 7



R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹⁰	n
H	H	H	p-MeO	0
Me	H	H	p-MeO	1
H	H	NO ₂	p-MeO	2
n-Pr	H	H	p-MeO	3
i-Pr	H	H	p-MeO	4
n-Bu	H	H	m-MeO	0
i-Bu	H	H	o-MeO	1
t-Bu	H	H	p-Me	2
n-Pen	H	H	p-Et	3
n-Hex	H	H	m-Et	4
H	H	H	o-Et	2
H	H	NO ₂	p-Cl	2
Et	H	H	p-F	3
H	H	NO ₂	p-OH	2
H	H	NO ₂	p-OH	2
H	Me	NO ₂	p-NO ₂	1
H	Et	NO ₂	p-CN	2
H	n-Pr	NO ₂	p-NMe ₂	3
H	i-Pr	NO ₂	p-NHMe	4
H	n-Bu	NO ₂	p-CO ₂ H	2
H	i-Bu	NO ₂	m-CO ₂ Et	2
H	t-Bu	NO ₂	m-OMe	2
H	H	NO ₂	p-NO ₂	2
H	n-Hex	NO ₂	p-NMe ₂	2
H	Me	NO ₂	p-NHMe	3
H	H	NO ₂	p-NH ₂	2
H	H	F	p-Et	3
H	H	Br	p-Pr	3
H	H	CN	p-CH ₂ OMe	3

Сполука по даному винаходу має асиметричні атоми вуглецю в положенні 3 і положенні 4, таким чином, існують їх оптичні ізомери на основі асиметричних атомів вуглецю, які можуть використовуватися при застосуванні даного винаходу подібно її рацемату. Крім того, можуть бути включені цис- або транс-ізомер на основі конфігурації в попо-

ложенні 3 і положенні 4, але транс-ізомер є переважним.

Крім того, коли сполуки можуть утворювати солі, фармацевтично прийнятні солі також можуть використовуватися як активні інгредієнти.

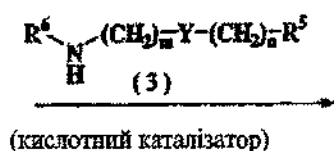
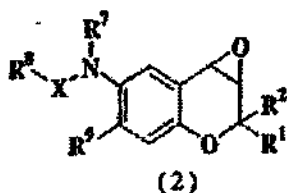
Прикладами фармацевтично прийнятних солей можуть бути гідрохлориди, гідроброміди, су-

льфати, метансульфонати, ацетати, бензоати, тартрати, фосфати, лактати, малеати, фумарати, малати, глюкократи і саліцилати, і т.д.

Переважними є гідрохлориди і метансульфонати.

Далі ілюструється метод одержання сполуки по даному винаходу.

Сполуки формули (I), в яких R^4 представляє атом водню, а R^5 представляє гідроксильну групу, які є сполуками формули (1-а), можуть бути одержані взаємодією сполуки загальної формули (2) із сполукою (3) в інертному розчиннику, як показано на наступній схемі реакції.



На цій схемі $R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X, Y, m$ і n мають визначення, приведені вище.

Прикладами розчинників, що використовуються в реакції сполуки загальної формули (2) із сполукою (3), можуть бути наступні:

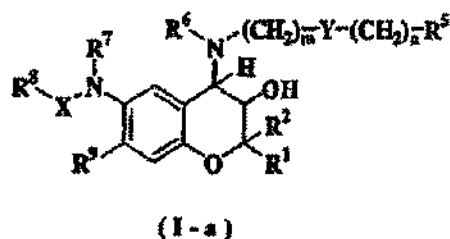
Можуть бути використані сульфоксидні розчинники, прикладом яких є диметилсульфоксид, амідвімісні розчинники, прикладами яких є диметилформамід або диметилацетамід, прості ефіри, прикладами яких є етиловий ефір, диметоксигетан або тетрагідрофуран, галогенвімісні розчинники, прикладами яких є дихлорметан, хлороформ і ди-хлоретан, нитрилвімісні розчинники, прикладами яких є ацетонітрил і пропіонітрил, і толуол, вуглеводневі розчинники, прикладами яких є гексан і гептан, складні ефіри, прикладом яких є етилацетат. Крім того, реакція може проводитися за відсутності розчинника. Переважними розчинниками є прості ефіри і нитрилвімісні розчинники.

Температура реакції звичайно складає від -80°C до температури кипіння реакційного розчинника, переважно від -10°C до 100°C .

Молярне відношення реакційних матеріалів знаходиться в межах від 0,5 - 20,0, переважно 1,0 - 10,0 для сполука (3)/сполука (2).

У реакції може використовуватися кислотний каталізатор. Прикладами кислотних каталізаторів, що використовуються, можуть бути неорганічні кислоти, прикладами яких є соляна кислота, сірчана кислота, а також кислоти Льюїса, прикладами яких є хлорид алюмінію, тетрагидрид титана, комплекс трифториду бору і діетилового ефіру, перхлорна кислота, перхлорат літію, бромід літію і трифторметансульфонат ітербію і т.д.

Сполука загальної формули (2) може бути синтезована відомими способами (методами, описаними J. M. Evans et al. в J. Med. Chem., 1984, 21, 1127, J. Med. Chem., 1986, 29, 2194, J. T. North et al. в J. Org. Chem., 1995, 60, 3397, а також у викладенні японської патентної заявки № Sho 56-57785, викладенні японської патентної заявки № Sho 56-57786, викладенні японської патентної заявки № Sho 58-188880, викладенні японської патентної заявки № Hei 2-141, викладенні японської патентної заявки № Hei 10-87650 і викладенні японської патентної заявки № Hei 11-209366 і т.д.)



Сполуки загальної формули (I), крім сполук формули (1-а), описаних вище (сполуки формули (I), в яких R^3 і R^4 разом утворюють зв'язок, і ті, в яких R^4 представляє атом водню, а R^3 представляє C_{1-6} -алкілкарбонілоксигрупу) можуть бути одержані способами, подібними описаним у викладенні японської патентної заявки № Sho 52-91868 і у викладенні японської патентної заявки № Hei 10-87650 і т.д.

Переважними є бромід літію, перхлорна кислота і перхлорат літію.

Синтез оптично активних сполук, включених в сполуки загальної формули (I), може бути здійснений з використанням методів оптичного розділення (викладення японської патентної заявки № Hei 3-141286, патент США № 5097037 і Європейський патент № 409165). Крім того, синтез оптично активних сполук загальної формули (2) може бути здійснений з використанням методів асиметричного синтезу (Японська національна публікація № Hei 5-507645, викладення японської патентної заявки № Hei 5-301878, викладення японської патентної заявки № Hei 7-285983, викладення європейської патентної заявки № 535377 і патент США № 5420314).

Як описано вище, було виявлено, що сполука загальної формули (I) володіє сильною пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду. Пролонгуюча дія відносно функціонального рефрактерного періоду являє собою одну з функцій антиаритмічної дії і важливим показником, який може бути екстрапольований на ефективність відносно клінічної аритмії. Звичайні антиаритмічні засоби, що володіють пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду як головною функцією (такі як d-соталол,

що належить до класу III по класифікації антиаритмічних засобів по Vaughan Williams), володіють досить небезпечними діями, що викликають аритмію, які можуть приводити до раптової смерті, такими як мерехтіння на основі подовження потенціалу дії м'язів шлуночків, пов'язаного з пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду, які стають терапевтичними проблемами відносно аритмії, пов'язаної з скороченнями передсердь (також як суправентрикулярна тахікардія, трепетання передсердь і фібриляція передсердь). Щоб вирішити ці проблеми, проведений пошук і вивчення сполук, що володіють пролонгуючою дією у відношенні функціонального рефрактерного періоду, більш селективних по відношенню до м'язів передсердь, чим по відношенню до м'язів шлуночків, і виявили, що сполука загальної формули (I) володіє пролонгуючою дією відносно функціонального рефрактерного періоду, селективною по відношенню до м'язів передсердь без якого-небудь впливу на функціональний рефрактерний період м'язів шлуночків і потенціал дії. Відмінність між даним винаходом і відомими способами складається в забезпеченні пролонгуючої дії у відношенні функціонального рефрактерного періоду, селективного по відношенню до м'язів передсердь, за допомогою даної сполуки, який продемонстрований за допомогою наступних тестів, без якого-небудь впливу на період збереження потенціалу дії відділеного м'язу шлуночка і без впливу на QT електрокардіограми анестезованої тварини. З вищевикладеного слідує, що сполуки даного винаходу не володіють індукуючою аритмією дією в м'язі шлуночків, таким чином вони можуть забезпечувати можливість більш безпечного відносно аритмії, пов'язаної з м'язом передсердь, застосування, чим відомі способи. Спосіб по даному винаходу придатний для терапевтичного або профілактичного застосування як засобу проти фібриляції передсердь, засобів проти трепетання передсердь і засобів проти тахікардії передсердь, пов'язаних з пароксизмальною, хронічною, передопераційною, операційною і післяопераційною аритмією передсердь, для профілактики явища ембола внаслідок аритмії передсердь, профілактики явища шлуночкової аритмії або тахікардії, що походить від аритмії або тахікардії передсердь, і профілактики погіршення життєвого прогнозу внаслідок профілактичної дії відносно аритмії або тахікардії передсердь, яка може перейти в шлуночкову аритмію або тахікардію.

Даний винахід представляє фармацевтичну композицію або ветеринарну фармацевтичну композицію, що містить сполуки загальної формули (I) в ефективній кількості для цього лікування.

Прикладами способів введення сполуки по даному винаходу є парентеральне введення за допомогою ін'єкцій (підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових і внутрішньочеревних), у вигляді мазей, супозиторіїв і аерозолі, або пероральне введення з використанням таблеток, капсул, гранул, пілюль, сиропів, розчинів, емульсій і суспензій, і т.д.

Вищеназвані фармацевтична або ветеринарна фармацевтична композиція містять - сполуки по даному винаходу в кількості від приблизно 0,01 -

99,5%, переважно приблизно 0,1 - 30% від загальної ваги композиції.

Крім того, крім сполуки по даному винаходу або композиції, що містить дану сполуку, парентеральна форма може містити і інші фармацевтично активні сполуки або ветеринарні фармацевтично активні сполуки.

Крім того, композиції можуть містити множину сполук по даному винаходу.

Кількість для клінічного застосування змінюється в залежності від віку/ваги і чутливості пацієнта, важкості стану пацієнта і т.д., а ефективна кількість для введення звичайно дорівнює приблизно 0,003 - 1,5г, переважно 0,01 - 0,6г на добу для дорослого. Якщо необхідно, однак, кількість може виходити за межі вищезгаданого інтервалу.

Сполука по даному винаходу виготовляється у вигляді лікарської форми для введення за допомогою звичайних фармацевтичних засобів.

Тобто таблетки, капсули, гранули і пілюлі для перорального введення виготовляють, використовуючи наповнювачі, такі як сахароза, лактоза, глюкоза, крохмаль і манн, зв'язуючі речовини, такі як гідроксипропілцелюлоза, сироп, арабійська камедь, желатин, сорбіт, трагакант, метилцелюлоза і полівінілпіролідон, дезінтегратори, такі як крохмаль, карбоксиметилцелюлоза або її кальцієва сіль, мікрокристалічна целюлоза і поліетиленгліколь, змащуючі речовини, такі як тальк, стеарат магнію або кальцію і двоокис кремнію, і такі як лаурат натрію і гліцерин, і т.д.

Препарати для ін'єкції, розчини, емульсії, суспензії, сиропи і аерозолі одержують, використовуючи розчинники для активних компонентів, такі як вода, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь і поліетиленгліколь, поверхово-активні речовини, такі як складний ефір сорбітанової жирної кислоти, складний ефір поліоксиетилену і сорбітанової жирної кислоти, складний ефір поліоксиетилену і жирних кислот, поліоксиетиленовий простий ефір підвальної касторової олії і лецитину, суспендуючі агенти, такі як карбоксиметилнатрієва сіль, похідні целюлози, такі як метилцелюлоза, трагакант і природні смоли, такі як арабійська камедь, і консерванти, такі як складний ефір п-гідроксибензойної кислоти, бензалконію хлорид і солі сорбінової кислоти, і т.д.

Для мазей, які є кризьшкірними фармацевтичними препаратами, що адсорбуються, використовуються, наприклад, білий вазелін, рідкий парафін, високомолекулярні спирти, макрогільні мазеві основи, гідрофільні мазеві основи і водні гелеві основи.

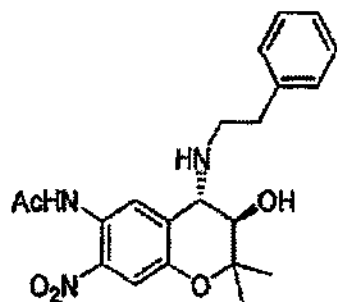
Супозиторії одержують, використовуючи, наприклад, жири какао, поліетиленгліколь, ланолін, тригліцериди жирних кислот, кокосове масло і полісорбат, і т.д.

Найкращий спосіб здійснення винаходу

Даний винахід ілюструється в деталях за допомогою прикладів, наступних нижче, але даний винахід не обмежується цими прикладами.

Приклади синтезу

Приклад синтезу 1 Транс-6-ацетиламіно-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-(2-фенетиламіно)-2Н-1-бензопіран-3-ол



До розчину 6-ацетиламіно-3,4-епокси-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-2Н-1-бензопірану (500мг, 1,80 ммоль) і літію перхлорату (766мг, 7,20 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) додають 2-фенетиламін (904мкл, 7,20 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують при 65°C протягом 9 годин

До суміші додають етилацетат і органічну фазу, що утворилася двічі промивають насиченим водним розчином хлориду амонію і один раз насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію

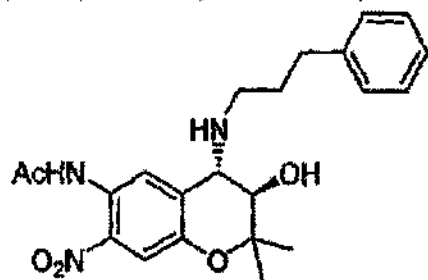
Після того як розчинник відганяють, залишок очищають колонковою хроматографією середнього тиску (гексан етилацетат = 1 1) і потім перекристалізують з гексану-етилацетату з одержанням бажаної речовини у вигляді жовтих кристалів (вихід 61%) Т пл 172 - 174°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,17(с, 3H), 1,48(с, 3H), 1,60(шир с, 2H), 2,28(с, 3H), 2,83 (т, J=7,0Гц, 2H), 2,85-3,00 (м, 2H), 3,47(д, А часть АВ, J=10,3Гц, 1H), 3,67(д, В часть АВ, J=10,3Гц, 1H), 7,21-7,33(м, 5H), 7,60(с, 1H), 8,59(с, 1H), 9,96(с, 1H)

МС (EI) m/z 400[M+1]⁺, 327 (bp)

Наступні сполуки були одержані подібним способом (приклади синтезу 2-36)

Приклад синтезу 2 Транс-6-ацетиламіно-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-(3-фенілпропіламіно)-2Н-1-бензопіран-3-ол

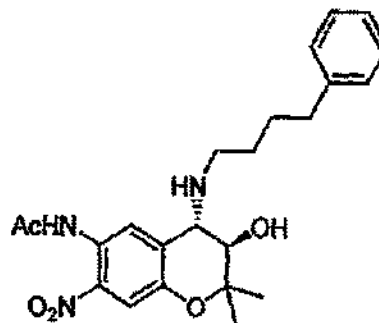


Вихід 71%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,21(с, 3H), 1,51(с, 3H), 1,87 (квінта, 7,4Гц 2H), 1,94(шир с, 2H), 2,27(с, 3H), 2,63-2,73(м, 4H), 3,54(д, А часть АВ, J=10,3Гц, 1H), 3,71(д, В часть АВ, J=10,3Гц, 1H), 7,16-7,23(м, 3H), 7,25-7,27(м, 2H), 7,63(с, 1H), 8,68(с, 1H), 10,02(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 413[M+1]⁺, 221 (bp)

Приклад синтезу 3 Транс-6-ацетиламіно-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-(4-фенілбутиламіно)-2Н-1-бензопіран-3-ол

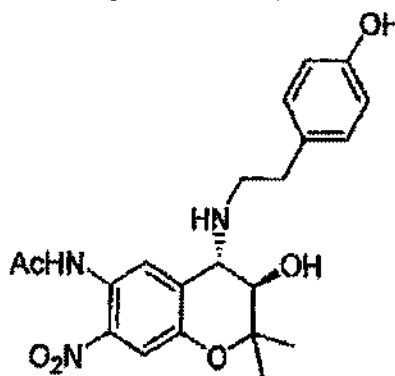


30 Вихід 50%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20(с, 3H), 1,52(с, 3H), 1,55-1,60(м, 2H), 1,63-1,75(м, 2H), 2,25(с, 3H), 2,40(шир,с, 2H), 2,62(т, J=7,4Гц, 2H), 2,58-2,72 (м, 2H), 3,57(д, А часть АВ, J=10,0Гц, 1H), 3,70(д, В часть АВ, J=10,0Гц, 1H), 7,15-7,18 (м, 3H), 7,24-7,62(м, 2H), 7,62(с, 1H), 8,67(с, 1H), 10,00(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 427 [M]⁺, 150 (bp)

Приклад синтезу 4 Транс-6-ацетиламіно-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-[2-(4-гідроксифеніл)-етиламіно]-2Н-1-бензопіран-3-ол

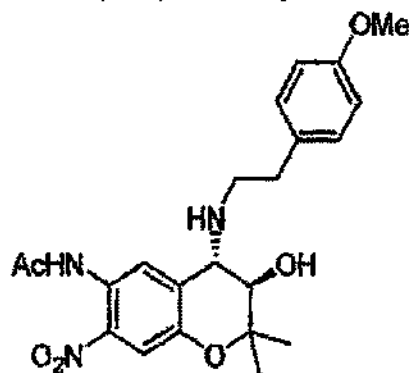


Вихід 29%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,17(с, 3H), 1,48(с, 3H), 2,00(шир с, 3H), 2,29(с, 3H), 2,70-2,85(м, 3H), 2,86-2,95 (м, 1H), 3,51(д, А часть АВ, J=10,3Гц, 1H), 3,68(д, В часть АВ, J=10,3Гц, 1H), 6,77(д, J=8,4Гц, 2H), 7,06(д, J=8,4Гц, 2H), 7,60(с, 1H), 8,46(с, 1H), 9,95(с, 1H),

МС (ЭИ) m/z 416 [M+1]⁺, 308 (bp)

Приклад синтезу 5 Транс-6-ацетиламіно-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-[2-(4-метоксифеніл)етиламіно]-2Н-1-бензопіран-3-ол



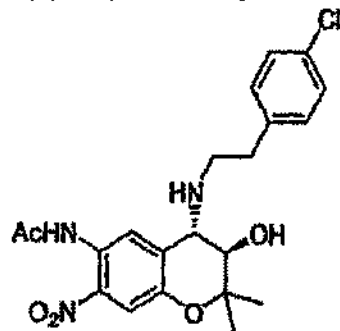
Вихід 18%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,49(с, 3H), 1,80 (шир с, 2H), 2,27(с, 3H), 2,76-3,00 (м, 4H), 3,56(д, А

часть АВ, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,77(д, В часть АВ, $J=10,5$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 6,83(д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,23(д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,61(с, 1H), 8,55(с, 1H), 9,93(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 430 $[M+1]^+$, (bp)

Приклад синтезу 6 Транс-6-ацетиламіно-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-[2-(4-хлорфеніл)етил-аміно]-2Н-1-бензопіран-3-ол

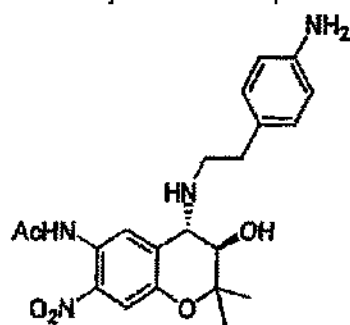


Вихід 86%

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,18(с, 3H), 1,49(с, 3H), 1,70 (шир с, 2H), 2,28(с, 3H), 2,78(т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,84-2,99(м, 2H), 3,50(д, А часть АВ, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,68(дд, В часть АВ, $J=10,2$ и 1,0Гц, 1H), 7,17(д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,27(д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,61(с, 1H), 8,59(с, 1H), 9,97 (с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 434 $[M+1]^+$, 361 (bp)

Приклад синтезу 7 Транс-6-ацетиламіно-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-[2-(4-амінофеніл)-етиламіно]-2Н-1-бензопіран-3-ол

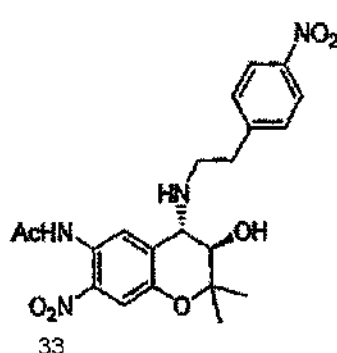


Вихід 40%

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,17(с, 3H), 1,48(с, 3H), 1,69 (шир с, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,71(т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,79-2,92(м, 2H), 3,48(д, А часть АВ, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,67(дд, В часть АВ, $J=10,3$ и 1,1Гц, 1H), 6,83(д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,02(д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,60(с, 1H), 8,58(с, 1H), 9,96(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 415 $[M+1]^+$, 237 (bp)

Приклад синтезу 8 Транс-6-ацетиламіно-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-4-[2-(4-нітрофеніл)етиламіно]-2Н-1-бензопіран-3-ол



33

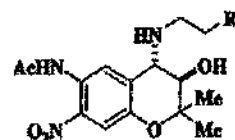
Вихід 19%

Т пл 211 - 213°C (розкладення)

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,15 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 3,05-3,40 (м, 5H), 4,06 (м, 1H), 4,51(м, 1H), 6,44 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,56 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,20(д, $J=8,8$ Гц, 2H), 10,14(с, 1H)

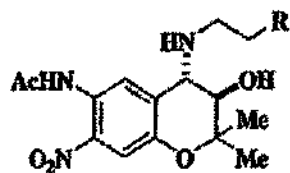
МС (EI) m/z 444 $[M]^+$, 371 (bp)

ПРИКЛАДИ СИНТЕЗУ 9-36



Приклад синтезу №	R
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

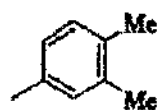
31



Пример синтеза №

R

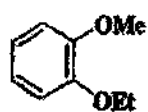
1 6



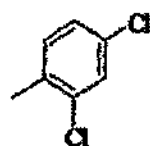
1 7



1 8



1 9



2 0



2 1

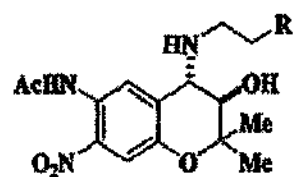


2 2



57885

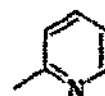
32



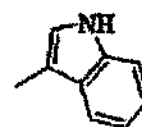
Пример синтеза №

R

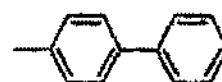
2 3



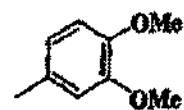
2 4



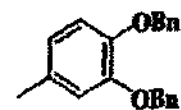
2 5



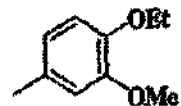
2 6



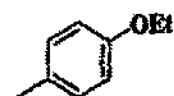
2 7

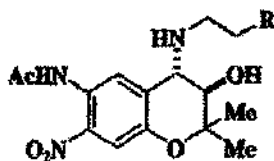


2 8



2 9

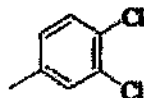




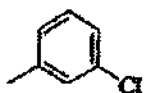
Приклад синтезу №

R

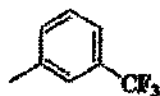
30



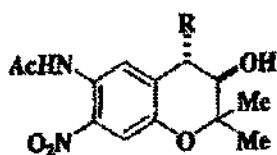
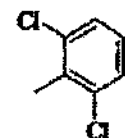
31



32



33



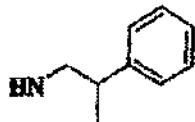
Приклад синтезу №

R

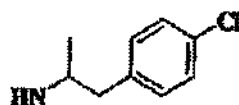
34



35



36



Приклад синтезу 9

Червоні кристали

Т пл 176,5 - 178,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,17(с, 3H), 1,48(с, 3H), 2,27(с, 3H), 2,86-2,98(м, 4H), 3,46(д, J=10,0Гц, 1H), 3,68(д, J=10,0Гц, 1H), 7,00-7,10(м, 2H), 7,17-7,26(м, 2H), 7,61(с, 1H), 8,63(с, 1H), 9,98(с, 1H)

МС (ЕІ) m/z 418 [M+1]⁺, 346, 309, 179 (bp)

Приклад синтезу 10

Червоні кристали

Т пл 163,5-165,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,49(с, 3H), 2,27(с, 3H), 2,81-2,99(м, 4H), 3,49(д, J=10,1Гц, 1H), 3,68(д, J=10,1Гц, 1H), 6,89-6,95(м, 2H), 7,02(д, J=7,6Гц, 1H), 7,23-7,28(м, 1H), 7,61(с, 1H), 8,58(с, 1H), 9,96(с, 1H)

МС (ЕІ) m/z 418 [M+1]⁺, 344, 298 (bp)

Приклад синтезу 11

Оранжеві кристали

Т пл 141,0-142,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,49(с, 3H), 2,27(с, 3H), 2,78-2,97(м, 4H), 3,49(д, J=10,1Гц, 1H), 3,68(д, J=10,1Гц, 1H), 6,99(т, J=8,8Гц, 2H), 7,19(дд, J=2,9, 5,5Гц, 2H), 7,61(с, 1H), 8,57(с, 1H), 9,97(с, 1H)

МС (ЕІ) m/z 417 [M+1]⁺, 345, 302, 176 (bp)

Приклад синтезу 12

Жовті кристали

Т пл 151,0-152,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,49(с, 3H), 2,26(с, 3H), 2,77(т, J=6,8Гц, 2H), 2,87-2,97(м, 2H), 3,51(д, J=10,1Гц, 1H), 3,69(д, J=10,1Гц, 1H), 6,33(д, J=2,2Гц, 1H), 6,39(д, J=2,2Гц, 2H), 7,60(с, 1H), 8,55(с, 1H), 9,93(с, 1H)

МС (ЕІ) m/z 459 [M+1]⁺, 441, 307, 278, 193 (bp)

Приклад синтезу 13

Червона аморфна речовина

Т пл 176,5-178,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,48(с, 3H), 2,27(с, 3H), 2,78-2,97(м, 4H), 3,50(д, J=10,1Гц, 1H), 3,69(д, J=10,1Гц, 1H), 3,79(с, 3H), 6,75-6,83(м, 3H), 7,21(т, J=7,6Гц, 1H), 7,60(с, 1H), 8,56(с, 1H), 9,94(с, 1H)

МС (ФАБ) m/z 430 [M+1]⁺ (bp)

Приклад синтезу 14

Червоні кристали

Т пл 171,5-172,8°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,48(с, 3H), 2,27(с, 3H), 2,86-2,98(м, 4H), 3,48(д, J=10,4Гц, 1H), 3,70(д, J=10,4Гц, 1H), 7,14-7,22(м, 2H), 7,26-7,28(м, 1H), 7,34(дд, J=1,8, 7,6Гц, 1H), 7,61(с, 1H), 0,64(с, 1H), 9,98(с, 1H)

МС (ЕІ) m/z 433 [M+1]⁺, 357, 318 (bp)

Приклад синтезу 15

Жовта аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,49(с, 3H), 2,28(с, 3H), 2,79(т, J=6,9Гц, 2H), 2,86-2,98(м, 2H), 3,50(д, J=10,1Гц, 1H), 3,68(д, J=10,1Гц, 1H), 7,12(д, J=8,2Гц, 2H), 7,42(д, J=8,2Гц, 2H), 7,61(с, 1H), 8,60(с, 1H), 9,98(с, 1H)

МС (ЕІ) m/z 481 [M+2]⁺, 479 [M]⁺, 406 (bp)

Приклад синтезу 16

Оранжеві кристали

Т пл 90,0-91,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,48(с, 3H), 2,22(с, 3H), 2,24(с, 3H), 2,27(с, 3H), 2,75-2,78(м, 2H), 2,88-2,91(м, 2H), 3,50(д, J=10,1Гц, 1H), 3,69(д, J=10,1Гц, 1H), 6,96(д, J=7,7Гц, 1H), 7,00(с, 1H), 7,06(д, J=7,7Гц, 1H), 7,60(с, 1H), 8,61(с, 1H), 9,97(с, 1H)

МС (ЕІ) m/z 428 [M+1]⁺, 356 (bp)

Приклад синтезу 17

Коричнева аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,48 (с, 3H), 2,29(с, 3H), 2,82 (шир с, 1H), 3,25 (дд, J=2,1, 7,7Гц, 2H), 3,52(д, J=10,3Гц, 1H), 3,69 (д, J=10,3Гц, 1H), 7,18-7,35 (м, 10H), 7,61 (с, 1H), 8,61(с, 1H), 9,98(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 475[MH+]⁺, 310, 280 (bp)

Приклад синтезу 18

Жовті кристали

Т пл 186,0-188,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18 (с, 3H), 1,46 (т, J=7,1Гц, 3H), 1,49 (с, 3H), 2,27(с, 3H), 2,78-3,02 (м, 4H), 3,55(д, J=10,3Гц, 1H), 3,76(д, J=10,3Гц, 1H), 4,11(кв, J=7,1Гц, 2H), 6,76-6,82 (м, 3H), 7,61(с, 1H), 8,53(с, 1H), 9,93(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 473[M+1]⁺, 440, 401, 308 (bp)

Приклад синтезу 19

Коричнева аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19(с, 3H), 1,49(с, 3H), 2,27(с, 3H), 2,84-2,95(м, 4H), 3,51(д, J=10,4Гц, 1H), 3,71(д, J=10,4Гц, 1H), 7,18(дд, J=2,0, 8,0Гц, 1H), 7,22(д, J=8,0Гц, 1H), 7,36(д, J=2,0Гц, 1H), 7,61(с, 1H), 8,63(с, 1H), 9,99(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 468 [M]⁺, 396, 353 (bp)

Приклад синтезу 20

Червоні кристали

Т пл 156,0-157,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,93-3,04(м, 4H), 3,52(д, J=10,1Гц, 1H), 3,71(д, J=10,1Гц, 1H), 6,88(д, J=3,3Гц, 1H), 6,95(дд, J=3,3, 5,1Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,1Гц, 1H), 7,62(с, 1H), 8,64(с, 1H), 9,98(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 405[M]⁺, 332, 308 (bp)

Приклад синтезу 21

Коричневі кристали

Т пл 172,0-174,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19(с, 3H), 1,49 (с, 3H), 2,28(с, 3H), 2,84(т, J=6, 6Гц, 2H), 2,90-3,03(м, 2H), 3,53(д, J=10,1Гц, 1H), 3,71(д, J=10,1Гц, 1H), 7,18(д, J=5,9Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 8,49(д, J=5,9Гц, 2H), 8,64(с, 1H), 9,98(с, 1H)

МС (FAB) m/z 401 [M+1]⁺, 171, 157 (bp)

Приклад синтезу 22

Коричнева аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,80-2,87(м, 3H), 2,93-2,96 (м, 1H), 3,58(д, J=10,3Гц, 1H), 3,75(д, J=10,3Гц, 1H), 7,24(м, 1H), 7,60(с, 1H), 7,62(д, J=1,5Гц, 1H), 8,42 (т, J=1,5Гц, 2H), 8,67(с, 1H), 9,96 (с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 401 [M]⁺, 328, 280 (bp)

Приклад синтезу 23

Оранжеві кристали

Т пл 147,0-149,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,24(с, 3H), 1,54(с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,84-3,07(м, 2H), 3,19-3,21 (м, 2H), 3,66(д, J=10,1Гц, 1H), 3,76(д, J=10,1Гц, 1H), 7,16-7,19(м, 1H), 7,22(д, J=7,7Гц, 1H), 7,58(с, 1H), 1,63-1,68 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 9,94(с, 1H)

МС (FAB) m/z 400[M]⁺, 366, 328, 120 (bp)

Приклад синтезу 24

Коричнева аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,14 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,91-3,02(м, 4H), 3,51(д, J=10,3Гц, 1H), 3,67(д, J=10,3Гц, 1H), 7,10(т, J=7,0Гц, 1H), 7,14(д, J=2,2Гц, 1H), 7,20(т, J=7,0Гц, 1H), 7,37(д, J=8,1Гц, 1H), 7,57(д, J=8,1Гц, 1H), 7,59(с, 1H), 8,10(шир с, 1H), 8,43(с, 1H), 9,82(с, 1H)

1H), 7,57(д, J=8,1Гц, 1H), 7,59(с, 1H), 8,10(шир с, 1H), 8,43(с, 1H), 9,82(с, 1H)

МС (FAB) m/z 437 [M+1]⁺, 307, 278, 233, 194 (bp)

Приклад синтезу 25

Коричнева аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,87(т, J=6,8Гц, 2H), 2,94-2,99(м, 2H), 3,52(д, J=10,1Гц, 1H), 3,70(д, J=10,1Гц, 1H), 7,30-7,35(м, 3H), 7,41-7,45 (м, 2H), 7,52-7,59(м, 4H), 7,60(с, 1H), 8,61(с, 1H), 9,96(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 475[M]⁺, 442, 401 (bp)

Приклад синтезу 26

Червона аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19(с, 3H), 1,49(с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,76-2,79(м, 2H), 2,84-2,90(м, 1H), 2,93-2,98(м, 1H), 3,53(д, J=10,1Гц, 1H), 3,70(д, J=10,1Гц, 1H), 3,86(с, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,76-6,81(м, 3H), 7,60(с, 1H), 8,54(с, 1H), 9,93(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 480[M+1]⁺, 237, 165 (bp)

Приклад синтезу 27

Вихід 58%

Жовті кристали

Т пл 225°C

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 1,15(с, 3H), 1,45(с, 3H), 2,04(с, 3H), 2,90-3,10(м, 5H), 3,21(шир с, 1H), 4,00-4,05(м, 1H), 4,47-4,51 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 6,75(дд, J=8,2 и 1,8Гц, 1H), 6,97(д, J=8,2Гц, 1H), 7,03(д, J=2,0Гц, 1H), 7,28-7,46 (м, 11H), 7,96 (с, 1H), 10,20(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 611[M]⁺, (bp)

Приклад синтезу 28

Вихід 32%

Жовті кристали

Т пл 227-228°C

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 1,15 (с, 3H), 1,29 (т, J=7,0Гц, 3H), 1,45(с, 3H), 2,05(с, 3H), 2,90-3,10(м, 4H), 3,25(шир с, 1H), 3,74(с, 3H), 3,96(кв, J=7,0Гц, 2H), 4,00-4,05(шир с, 1H), 4,42(шир с, 1H), 6,45(шир с, 1H), 6,73(дд, J=8,4 и 2,4Гц, 1H), 6,85(д, J=2,4Гц, 1H), 6,86(д, J=8,4Гц, 1H), 7,40(с, 1H), 7,92(с, 1H), 10,18(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 473 [M]⁺, 233 (bp)

Приклад синтезу 29

Вихід 40%

Жовта аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,11(с, 3H), 1,30(т, J=7,0Гц, 3H), 1,91 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 2,45-2,50(м, 2H), 2,65(т, J=7,1Гц, 2H), 2,75-2,85(м, 1H), 3,58(дд, А часть АВ, J=9,6 и 5,3Гц, 1H), 3,65(д, В часть АВ, J=9,6Гц, 1H), 3,97 (кв, J=7,0Гц, 2H), 5,43 (д, J=5,3Гц, 1H), 6,80(д, J=8,8Гц, 2H), 7,10(д, J=8,8Гц, 2H), 7,60(с, 1H), 8,32(с, 1H), 9,95(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 443 [M]⁺, 237 (bp)

Приклад синтезу 30

Вихід 98%

Жовті кристали

Т пл 214-216°C

МС (ЭИ) m/z 467 [M]⁺, 308 (bp)

Приклад синтезу 31

Вихід 96%

Оранжеві кристали

Т пл 133-134°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,49(с, 3H), 1,60(шир с, 1H), 2,28(с, 3H), 2,75-3,00(м, 5H), 3,50(д, А часть АВ, J=10,2Гц, 1H), 3,69 (дд, В часть

AB, J=10,2 и 1,0Гц, 1H), 7,05-7,20 (м, 4H), 7,61(с, 1H), 8,59(с, 1H), 9,97(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 433[M]⁺, (bp)

Приклад синтезу 32

Вихід 82%

Оранжева тверда речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,48(с, 3H), 2,27(с, 3H), 2,80-3,00(м, 6H), 3,49(д, А часть АВ, J=10,1Гц, 1H), 3,69 (дд, В часть АВ, J=40,1 и 1,2Гц, 1H), 7,40-7,50 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 8,63(с, 1H), 9,99(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 467[M]⁺, 348 (bp)

Приклад синтезу 33

Вихід 84%

Жовта аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19(с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,58 (шир с, 1H), 2,27(с, 3H), 2,80-2,98(м, 3H), 3,08-3,23(м, 2H), 3,50(д, А часть АВ, J=10,3Гц, 1H), 3,72(д, В часть АВ, J=10,3Гц, 1H), 7,02-7,08(м, 1H), 7,25-7,28(м, 2H), 7,81(с, 1H), 8,68(с, 1H), 10,00(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 467 [M]⁺, 354 (bp)

Приклад синтезу 34

Жовта кристалічна речовина

T пл 160,0-165,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,33 (с, 3H), 1,53(с, 3H), 2,14(с, 3H), 2,61(д, J=2,8Гц, 1H), 3,79(дд, J=2,8, 8,8Гц, 1H), 3,99(д, J=8,8Гц, 1H), 6,78(д, J=8,0Гц, 2H), 6,83 (т, J=7,6Гц, 1H), 7,23(т, J=8,0Гц, 2H), 7,66(с, 1H), 8,59(с, 1H), 9,79(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 371[M]⁺, 299, 257 (bp),

Приклад синтезу 35

Вихід 87%

Жовта аморфна речовина, суміш діастереоізомерів 11

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,15 (с, 6H), 1,29(д, J=5,5Гц, 6H), 1,45 (с, 3H), 1,48(с, 3H), 2,28(с, 3H), 2,29(с, 3H), 2,58(шир с, 1H), 2,75-2,90(м, 8H), 2,95(шир с, 1H), 3,37(д, J=10,0Гц, 1H), 3,50(д, J=10,0Гц, 1H), 3,62(д, J=10,1Гц, 1H), 3,64 (д, J=10,1Гц, 1H), 7,20-7,38 (м, 10H), 7,59 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,45(с, 1H), 8,65(с, 1H), 9,95(с, 1H), 10,00(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 414[M+1]⁺, 279 (bp),

Приклад синтезу 36

Вихід 27%

Оранжева тверда речовина, діастереоізомер А (більш полярний)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20 (с, 3H), 1,29(д, J=6,5Гц, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,72 (шир с, 2H), 2,26(с, 3H), 2,61(дд, А часть АВ, J=13,4 и 7,1Гц, 1H), 2,86(дд, В часть АВ, J=13,4 и 6,5Гц, 1H), 3,28-3,36(м, 1H), 3,34(д, А часть АВ, J=9,7Гц, 1H), 3,63 (дд, В часть АВ, J=9,7 и 1,1Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,2Гц, 2H), 7,26(д, J=8,2Гц, 2H), 7,60(с, 1H), 8,84(с, 1H), 10,06(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 447(M+1)⁺ (bp)

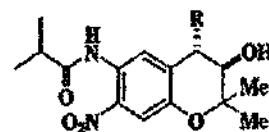
Вихід 32%

Жовта тверда речовина, діастереоізомер В (менш полярний)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,14(д, J=6,0Гц, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,60 (шир с, 2H), 2,29(с, 3H), 2,76(д, J=6,8Гц, 2H), 3,52(д, А часть АВ, J=10,0Гц, 1H), 3,51(дкв, J=6,8 и 6,0Гц, 1H), 3,65(дд, В часть АВ, J=10,0 и 1,0Гц, 1H), 7,25 (с, 4H), 7,56(с, 1H), 8,54(с, 1H), 9,91(с, 1H)

МС (ЭИ) m/z 447[M]⁺ (bp)

ПРИКЛАДИ СИНТЕЗУ 37-49



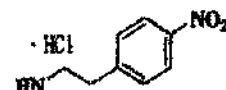
Приклад синтезу №

R

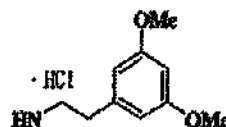
37



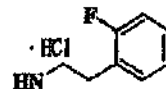
38



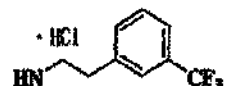
39



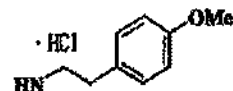
40



41

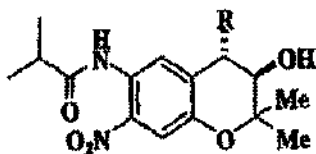


42



43



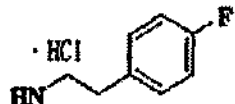


Пример синтеза №

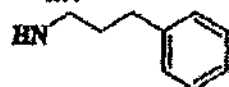
R

Приклад синтезу №

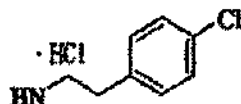
4 4



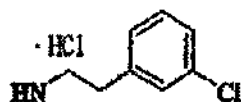
4 5



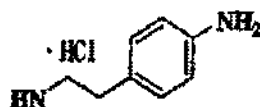
4 6



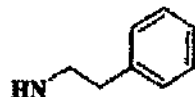
4 7



4 8



4 9



Загальна методика синтезу сполук 37 - 49

До розчину 6-ізопропіламідо-3,4-епокси-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-2H-1-бензопірану (200мг, 0,65 ммоль) і броміду літію (226мг, 2,6 ммоль) в тетрагідрофурані (2мл) додають амін (1,31 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують при 65°C протягом 4 годин. Крім того, додають етилацетат і органічну фазу, що утворилася двічі промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Після того, як розчинник відганяють, залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням бажаної речовини у вигляді продукту-сирця. Потім до розчину бажаної речовини в метанолі (10-кратному об'єму) додають 10% метанольний розчин хлористого водню (двократний об'єм) при охолодженні льодом і перемішують протягом 30 хвилин. До суміші додають діізопропіловий ефір (100-кратний об'єм) і одержані кристали відфільтровують, промивають діізопропіловим ефіром з одержанням бажаного гідрохлориду. Після того, як одержаний гідрохлорид екстрагують етилацетатом і насиченим водним

розчином гідрокарбонату натрію, визначають ^1H -ЯМР показники

Приклад синтезу 37

Вихід 33%

Жовті кристали

Т пл 228°C (розкл)

МС (FAB) m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад синтезу 38

Вихід 30%

Жовта кристалічна речовина

Т пл 257°C (разл)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,18(с, 3H), 1,32(д, $J=6,8\text{Гц}$, 6H), 1,49 (с, 3H), 1,60 (шир с, 1H), 2,65(квинт, $J=6,8\text{Гц}$, 1H), 2,80 (шир с, 1H), 2,95-3,05 (м, 4H), 3,50(д, А часть АВ, $J=10,3\text{Гц}$, 1H), 3,68(д, В часть АВ, $J=10,3\text{Гц}$, 1H), 7,44(д, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,64(с, 1H), 8,17(д, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 8,74(с, 1H), 10,18(с, 1H)

МС (FAB) m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад синтезу 39

Вихід 33%

Жовті кристали

Т пл 244-245°C (разл)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,18(с, 3H), 1,30(д, $J=6,8\text{Гц}$, 6H), 1,48 (с, 3H), 1,60(шир с, 1H), 2,63(квинт, $J=6,8\text{Гц}$, 1H), 2,77(т, $J=6,8\text{Гц}$, 2H), 2,95-3,00 (м, 3H), 3,50(д, А часть АВ, $J=10,3\text{Гц}$, 1H), 3,68(д, В часть АВ, $J=10,3\text{Гц}$, 1H), 3,78(с, 6H), 6,32 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 6,40(д, $J=2,4\text{Гц}$, 2H), 7,62(с, 1H), 8,71(с, 1H), 10,14(с, 1H)

МС (FAB) m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад синтезу 40

Вихід 46%

Жовті кристали

Т пл 239°C (розкл)

МС (FAB) m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад синтезу 41

Вихід 38%

Жовті кристали

Т пл 249°C (розкл)

МС (FAB) m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад синтезу 42

Вихід 23%

Жовті кристали

Т пл 228°C (розкл)

МС (FAB) m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад синтезу 43

Вихід 31% Жовті кристали

Т пл 243°C (разл)

МС (FAB) m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад синтезу 44

Вихід 26%

Жовті кристали

Т пл 242°C (розкл)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,17(с, 3H), 1,31(д, $J=6,9\text{Гц}$, 6H), 1,48 (с, 3H), 2,00(шир с, 2H), 2,64 (квинт, $J=6,9\text{Гц}$, 1H), 2,75-3,00 (м, 4H), 3,50(д, А часть АВ, $J=10,0\text{Гц}$, 1H), 3,69(д, В часть АВ, $J=10,0\text{Гц}$, 1H), 7,01(т, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,15-7,26(м, 2H), 7,63 (с, 1H), 8,69(с, 1H), 10,15(с, 1H)

МС (FAB) m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад синтезу 45

Вихід 9%

Жовті кристали

Т пл 112-118°C (розкл)

МС (FAB) m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад синтезу 46

Вихід 24%

Жовті кристали

Т пл 250°C (розкл)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,18 (с, 3H), 1,32(д, J=7,0Гц, 6H), 1,48 (с, 3H), 1,62(шир с, 2H), 2,65(квинт, J=7,0Гц, 1H), 2,81(т, J=6,6Гц, 2H), 2,88-3,00 (м, 2H), 3,48(д, А часть АВ, J=10,3Гц, 1H), 3,66(д, В часть АВ, J=10,3Гц, 1H), 7,18(д, J=8,3Гц, 2H), 7,26(д, J=8,3Гц, 2H), 7,63(с, 1H), 8,71(с, 1H), 10,16(с, 1H)

МС (FAB) м/з 462 [M+H]⁺

Приклад синтезу 47

Вихід 35%

Жовті кристали

Т пл 249°C (розкл)

МС (FAB) м/з 462 [M+H]⁺

Приклад синтезу 48

Вихід 16%

Жовті кристали

Т пл 204-208°C (розкл)

МС (FAB) м/з 443 [M+H]⁺

Приклад синтезу 49

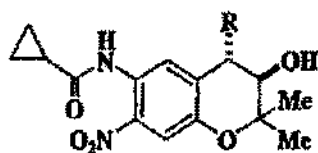
Червона аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,17(с, 3H), 1,32(д, J=7,0Гц, 6H), 1,48 (с, 3H), 2,21(с, 3H), 2,65(квинт, J=7,0Гц, 1H), 2,86-2,98(м, 4H), 3,46(д, J=10,0Гц, 1H), 3,68(д, J=10,0Гц, 1H), 7,22-7,32 (м, 5H), 7,61(с, 1H), 8,63(с, 1H), 9,98(с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 420 [M+1]⁺, 344, 179 (bp)

ПРИКЛАДИ СИНТЕЗУ 50-75

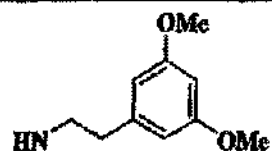
Приклад синтезу №	R
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	



Приклад синтезу №

R

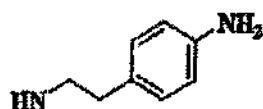
5 7



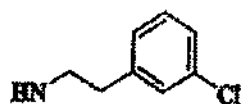
5 8



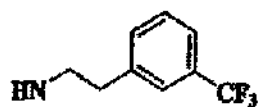
5 9



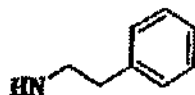
6 0



6 1



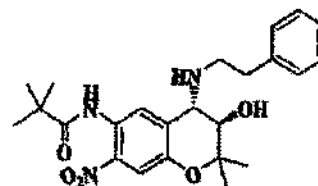
6 2



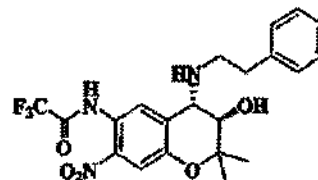
Приклад синтезу №

Структурна формула

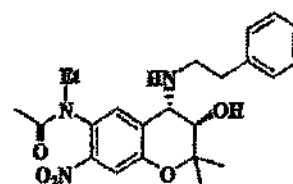
6 3



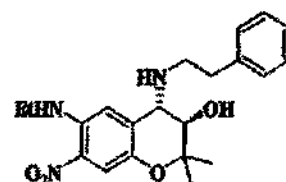
6 4



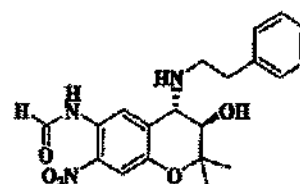
6 5



6 6



6 7



Приклад синтезу №	Структурна формула
68 (оптично активна)	
69 (оптично активна)	
70 (оптично активна)	
71 (оптично активна)	

Приклад синтезу №	Структурна формула
72 (оптично активна)	
73 (оптично активна)	
74 (оптично активна)	
75 (оптично активна)	
76 (оптично активна)	

Загальна методика синтезу сполук 50 - 75

До розчину 6-циклопропіламідо-3,4-епокси-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-2H-1-бензопірану (200мг, 0,66 ммоль) і броміду літію (226мг, 2,6 ммоль) в тетрагідрофурани (2мл) додають амін (1,31 ммоль) при кімнатній температурі і перемішують при 65°C протягом 4 годин. До суміші додають етилацетат і органічну фазу, що утворилася двічі промивають насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Після того як розчинник відганяють, залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням бажаної речовини.

Приклад синтезу 50

Вихід 30%

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96-0,98 (м, 2H), 1,10-1,78 (м, 5H), 1,48(с, 3H), 1,63-1,66 (м, 1H), 2,93-3,01(м, 4H), 3,52(д, $J=10,1\text{Гц}$, 1H), 6,68(д, $J=10,1\text{Гц}$, 1H), 7,40-7,42(м, 2H), 1,63 (с, 1H), 8,14-8,17(м, 2H), 8,66(с, 1H), 10,29(шир с, 1H)

МС (ЕІ) m/z 334 (bp), 471 $[M]^+$

Приклад синтезу 51

Вихід 38%

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,92-0,95(м, 2H), 1,09-1,13(м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,50(с, 3H), 1,63-1,64(м, 1H), 1,80-1,84(м, 2H), 2,58-2,68(м, 4H), 3,56(д,

$J=10,1\text{Гц}$, 1H), 3,71(дд, $J=0,9$, $10,1\text{Гц}$, 1H), 7,14-7,27(м, 5H), 7,61(с, 1H), 8,72(д, $J=0,9\text{Гц}$, 1H), 10,30 (шир с, 1H)

МС (ЕІ) m/z 300 (bp), 439 $[M]^+$

Приклад синтезу 52

Вихід 71%

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,94-0,96 (м, 2H), 1,10-1,17(м, 5H), 1,47 (с, 3H), 1,63-1,66 (м, 1H), 2,81-2,94 (м, 4H), 3,50(д, $J=10,1\text{Гц}$, 1H), 3,70(д, $J=10,1\text{Гц}$, 1H), 6,96-7,22 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 8,64(с, 1H), 10,25(шир с, 1H)

МС (ЕІ) m/z 303 (bp), 443 $[M]^+$

Приклад синтезу 53

Вихід 47%

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,93-0,96(м, 2H), 1,10-1,17(м, 5H), 1,48 (с, 3H), 1,63-1,65(м, 1H), 2,72-2,89(м, 4H), 3,50(д, $J=10,1\text{Гц}$, 1H), 3,67(дд, $J=0,7$, $10,1\text{Гц}$, 1H), 3,77(с, 3H), 6,80-6,82 (м, 2H), 7,10-7,13(м, 2H), 7,60(с, 1H), 8,63(с, 1H), 10,25 (шир с, 1H)

МС (FAB) m/z 121, 456 $[M+1]^+$

Приклад синтезу 54

Вихід 54%

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,95-0,97 (м, 2H), 1,10-1,17 (м, 2H), 1,26 (с, 3H), 1,48(с, 3H), 1,63-1,67(м, 1H), 2,76-2,94(м, 4H), 3,50 (д, $J=10,2\text{Гц}$, 1H), 3,67(дд,

J=1,0, 10,2Гц, 1H), 6,94-6,99(м, 2H), 7,15-7,26(м, 2H), 7,61(с, 1H), 8,61(д, J=1,0Гц, 1H), 10,26 (шир с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 260 (bp), 443 [M]⁺

Приклад синтезу 55

Вихід 53%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,94-0,97(м, 2H), 1,11-1,17 (м, 5H), 1,48 (с, 3H), 1,63-1,65(м, 1H), 2,79-2,94(м, 4H), 3,49 (д, J=10,3Гц, 1H), 3,67(дд, J=0,9, 10,3Гц, 1H), 6,90-7,01 (м, 3H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,63(д, J=0,9Гц, 1H), 10,27(шир с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 301 (bp), 443 [M]⁺

Приклад синтезу 56

Вихід 58%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,87-0,90 (м, 2H), 1,11-1,14 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,63-1,67 (м, 1H), 2,77-2,81 (м, 2H), 2,89-2,93(м, 2H), 3,48(д, J=10,3Гц, 1H), 3,65(д, J=10,3Гц, 1H), 7,16-7,26 (м, 4H), 7,62(с, 1H), 8,65(с, 1H), 10,28 (шир с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 305 (bp), 460 [M]⁺

Приклад синтезу 57

Вихід 56%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,92-0,95(м, 2H), 1,09-1,18 (м, 5H), 1,49 (с, 3H), 1,62-1,65 (м, 1H), 2,73-2,92 (м, 4H), 3,51(д, J=10, 2Гц, 1H), 3,67 (д, J=10, 2Гц, 1H), 3,77 (с, 6H), 6,31(с, 3H), 6,37(с, 2H), 7,61(с, 1H), 8,64(с, 1H), 10,26 (шир с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 470 (bp), 488 [M]⁺

Приклад синтезу 58

Вихід 52%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,92-0,97 (м, 2H), 1,10-1,16 (м, 2H), 1,20 (с, 3H), 1,51(с, 3H), 1,63-1,68(м, 1H), 3,64(д, J=10,1Гц, 1H), 3,77-3,84(м, 3H), 7,25-7,39(м, 5H), 7,67(с, 1H), 8,88(с, 1H), 10,34(шир с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 339 (bp), 411 [M]⁺

Приклад синтезу 59

Вихід 57%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,93-0,96 (м, 2H), 1,11-1,17 (м, 5H), 1,47 (с, 3H), 1,63-1,65 (м, 1H), 2,68-2,71 (м, 2H), 2,85-2,88 (м, 2H), 3,46(д, J=10,1Гц, 1H), 3,64(д, J=10,1Гц, 1H), 6,62-6,64 (м, 2H), 6,70-7,02 (м, 2H), 7,61(с, 1H), 8,64(с, 1H), 10,26 (шир с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 333 (bp), 439 [M]⁺

Приклад синтезу 60

Вихід 42%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,94-0,97(м, 2H), 1,12-1,17 (м, 5H), 1,49 (с, 3H), 1,63-1,67 (м, 1H), 2,77-2,94(м, 4H), 3,49(д, J=10,3Гц, 1H), 3,67(дд, J=0,9, 10,3Гц, 1H), 7,10-7,22(м, 4H), 7,62 (с, 1H), 8,63(д, J=0,9Гц, 1H), 10,27(шир с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 334 (bp), 460 [M]⁺

Приклад синтезу 61

Вихід 61%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,94-0,97(м, 2H), 1,10-1,18(м, 5H), 1,48 (с, 3H), 1,63-1,66 (м, 1H), 2,85-2,96(м, 4H), 3,53(д, J=10,1Гц, 1H), 3,71(д, J=10,1Гц, 1H), 7,28-7,46(м, 4H), 7,60(с, 1H), 8,66(с, 1H), 10,26 (шир с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 259 (bp), 494 [M]⁺

Приклад синтезу 62

Червона аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,94-0,97(м, 2H), 1,12-1,15(м, 2H), 1,16 (с, 3H), 1,47(с, 3H), 1,61-1,67(м, 1H), 2,79-2,98(м, 4H), 3,45 (д, J=9,9Гц, 1H), 3,64(д, J=9,9Гц, 1H), 7,22-7,32 (м, 5H), 7,61(с, 1H), 8,62(с,

1H), 10,26(с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 418 [M+1]⁺, 346, 309, 179 (bp)

Приклад синтезу 63

Червоні кристали

Т пл 169,0-170,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,17(с, 3H), 1,37(с, 9H), 1,47(с, 3H), 2,81-2,85 (м, 2H), 2,93-2,97 (м, 2H), 3,47(д, J=10,1Гц, 1H), 3,67(д, J=10, 1Гц, 1H), 7,19-7,32(м, 5H), 7,63(с, 1H), 8,74(с, 1H), 10,44(с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 441 [M+1]⁺, 322, 268 (bp)

Приклад синтезу 64

Червоні кристали

Т пл 176,5-178,0°C

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18(с, 3H), 1,54(с, 3H), 3,05-3,16 (м, 3H), 3,26-3,30(м, 1H), 4,06(д, J=8,6Гц, 1H), 4,58(д, J=8,6Гц, 1H), 7,15-7,26(м, 5H), 7,73(с, 1H), 8,65(с, 1H), 10,66(с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 453 [M]⁺ (bp)

Приклад синтезу 65

Червона аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,02(т, J=6,8Гц, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,83(с, 3H), 2,68-2,96(м, 4H), 3,33(кв, J=6,8Гц, 1H), 3,63(д, J=10,1Гц, 1H), 3,74(д, J=10,1Гц, 1H), 3,77-3,90 (м, 1H), 7,19-7,39(м, 7H),

МС (FAB) м/з 428 [M]⁺ (bp), 268, 105

Приклад синтезу 66

Червона аморфна речовина

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,15 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,1Гц, 3H), 1,46 (с, 3H), 2,82-2,86(м, 3H), 2,91-2,96(м, 1H), 3,08-3,13(м, 2H), 3,59(д, J=10,1Гц, 1H), 3,65(д, J=10,1Гц, 1H), 6,58(с, 1H), 7,22-7,26(м, 3H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,53(шир с, 1H), 7,60(с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 385 [M]⁺, 314, 266, 223 (bp)

Приклад синтезу 67

Жовте масло

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,18 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 2,75-3,00(м, 6H), 3,52(д, А часть АВ, J=9,9Гц, 1H), 3,70(д, В часть АВ, J=9,9Гц, 1H), 7,18-7,35(м, 5H), 7,62(с, 1H), 8,45(с, 1H), 8,68(с, 1H), 9,98(с, 1H)

МС (ЭИ) м/з 385 [M]⁺, 313 (bp)

Приклад синтезу 68

Похідне від (+)-(3R*, 4R*)-6-ацетамід-3,4-епокси-3,4-дипро-2,2-диметил-7-нітро-2H-1-бензопірану (99% з помилкою в межах допустимості [ii] або більше)

Жовта аморфна речовина

[α]_D²⁶+104,6(с 0,64, EtOH)

Приклад синтезу 69

Похідне від (+)-(3R*, 4R*)-6-ацетамід-3,4-епокси-3,4-дипро-2,2-диметил-7-нітро-2H-1-бензопірану (99% з помилкою в межах допустимості [ii] або більше)

Жовті кристали

(HCl сіль) т пл 246-247°C (розкл.)

(HCl сіль) [α]_D²⁶-71,8 (с 0,38, EtOH)

Приклад синтезу 70

Похідне від (+)-(3R*, 4R*)-3,4-епокси-6-циклопропіл-амід-3,4-дипро-2,2-диметил-7-нітро-2H-1-бензопірану (99% з помилкою в межах допустимості [ii] або більше)

(HCl сіль) Жовті кристали

(HCl сіль) т пл 241-246°C (розкл.)

(HCl сіль) [α]_D²⁶-92,1 (с 0,45, EtOH)

Приклад синтезу 71

Похідне від (+)-(3R*, 4R*)-3,4-епокси-3,4-

дигідро-2,2-диметил-7-нітро-6-трифторацетамід-2Н-1-бензопірану (99% з помилкою в межах допустимості [іі] або більше)

(HCl сіль) Жовті кристали

(HCl сіль) т пл 243°C (розкл.)

$[\alpha]_D^{26}$ -54,8 (с 0,5, EtOH)

Приклад синтезу 72

Похідне від (+)-(3R*, 4R*)-6-ацетамід-3,4-епокси-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-2Н-1-бензопірану (99% з помилкою в межах допустимості [іі] або більше)

Червона аморфна речовина

$[\alpha]_D^{26}$ -64,3 (с 1,03, EtOH)

Приклад синтезу 73

Похідне від (-)-(3R*, 4R*)-6-ацетамід-3,4-епокси-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-2Н-1-бензопірану (99% з помилкою в межах допустимості [іі] або більше) Червона аморфна речовина

$[\alpha]_D^{26}$ +61,2 (с 0,98, EtOH)

Приклад синтезу 74

Похідне від (+)-(3R*, 4R*)-6-ацетамід-3,4-епокси-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-2Н-1-бензопірану (99% з помилкою в межах допустимості [іі] або більше)

Червона аморфна речовина

$[\alpha]_D^{26}$ -64,6 (с 1,00, EtOH)

Приклад синтезу 75

Похідне від (-)-(3R*, 4R*)-6-ацетамід-3,4-епокси-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-2Н-1-бензопірану (99% з помилкою в межах допустимості [іі] або більше)

Червона аморфна речовина

$[\alpha]_D^{26}$ +60,8 (с 0,93, EtOH)

Приклад синтезу 76

До розчину (+)-(3R*, 4R*)-3,4-епокси-6-ізопропіламід-3,4-дигідро-2,2-диметил-7-нітро-2Н-1-бензопірану (1,0г, 3,59 ммоль) і броміду літію (1,24г, 14,36 ммоль) в ацетонітрилі (10мл) додають 4-фторфенетиламін (1,88мл, 14,4 ммоль), відповідний необхідному заступнику в положенні 4, при кімнатній температурі і перемішують при 65°C протягом 2 годин. Потім додають етилацетат і органічну фазу, що утворилася промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і водним насиченим розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Після того, як розчинник відганяють, залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням речовини, заміщеної аміном в положенні 4. Потім до розчину даної речовини, заміщеної аміном в положенні 4, в етанолі (10-кратному об'єму) додають концентровану соляну кислоту (6 еквівалентів) при кімнатній температурі і кип'ятять із зворотним холодильником при 90°C протягом 1 доби. Потім додають насичений розчин гідрокарбонату натрію і екстрагують етилацетатом, і органічну фазу, що утворилася промивають один раз насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник відганяють з одержанням речовини, дезамідованої в положенні 6. Потім до розчину речовини, дезамідованої в положенні 6, в диметилформаміді (20-кратному об'єму) додають 4Н розчин хлористого водню в діоксані (1,4 еквіваленти) при кімнатній температурі і перемішують протягом 10 хвилин. По краплях додають хлорангідрид кислоти (1,5 еквівален-

ти), відповідний заступнику в 6 положенні, і перемішують протягом 1 години, потім додають метанол (1мл) і перемішують ще протягом 10 хвилин. До цієї суміші додають воду і екстрагують етилацетатом і органічну фазу, що утворилася промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію і сушать над безводним сульфатом магнію. Після того, як розчинник відганяють, залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням бажаної речовини. Потім до розчину бажаної речовини в метанолі (10-кратний об'єм) додають 10% метанольний розчин хлористого водню (двократний об'єм) при охолодженні льодом і перемішують протягом 30 хвилин. Потім додають дізопропіловий ефір (100-кратний об'єм) і одержані кристали відфільтровують, промивають дізопропіловим ефіром з одержанням бажаного дірохлориду

Жовті кристали

Т пл 244-245°C (розкл.)

$[\alpha]_D^{26}$ -67,3 (с 0,4, EtOH)

Приклади композицій

Приклад композиції 1

Таблетки

Сполука по даному винаходу	10г
Лактоза	260г
Порошок кристалічної целюлози	600г
Кукурудзяний крохмаль	350г
Гідроксипропілцелюлоза	100г
КМЦ-Са	150г
Стеарат магнію	30г
Усього	1500г

Вищезгадані сполуки перемішують звичайним способом і потім виготовляють 10000 покритих цукром таблеток, кожна з яких містить 1мг активного інгредієнта на таблетку

Приклад композиції 2

Капсули

Сполука по даному винаходу	10г
Лактоза	440г
Порошок кристалічної целюлози	1000г
Стеарат магнію	50г
Усього	1500г

Вищезгадані сполуки перемішують звичайним способом і потім заповнюють желатинові капсули з одержанням 10000 капсул, кожна з яких містить 1мг активного інгредієнта на капсулу

Приклад композиції 3

М'які капсули

Сполука по даному винаходу	10г
ПЕГ 400	479г
Тригліцерид насиченої жирної кислоти	1500г
Масло перцевої м'яти	1г
Полісорбат 80	10г
Усього	2000г

Вищезгадані сполуки перемішують звичайним способом і потім заповнюють сумішню м'які желатинові капсули № 3 з одержанням 10000 м'яких желатинових капсул, кожна з яких містить 1мг активного інгредієнта на капсулу

Приклад композиції 4

Мазь

Сполука по даному винаходу	1,0г
Вазелінове масло	10,0г
Цетанол	20,0г

Білий вазелін 68,4г
 Етілпарабен 0,1г
 1-ментол 0,5г
 Усього 100,0г
 Вищезгадані сполуки перемішують звичайним способом з одержанням 1% мазі
 Приклад композиції 5
 Суппозиторії
 Сполуки по даному винаходу 1 г
 Вітепсол Н15* (Witepsol H15*) 478 г
 Вітепсол Н35* 520 г
 Полісорбат 80 1г
 Усього 1000г
 ("Вітепсол" - торгова назва для сполук тригліцеридного типу)

Вищеназвані сполуки перемішують в розплаві звичайним способом, суміш виливають в контейнери для супозиторіїв і охолоджують до затвердіння і одержують таким чином 1000 супозиторіїв (1г), кожний з яких містить 1мг активного інгредієнта на супозиторій

Приклад композиції 6
 Ін'єкції
 Сполуки по даному винаходу 1мг
 Дистильована вода для ін'єкцій 5 мл
 Вода використовується для розчинення при застосуванні

Приклад фармакологічного випробування
 Для сполуки відносно функціонального рефрактерного періоду в м'язі лівого передсердя морської свинки і папілярного м'яза правого шлуночка

Метод випробування

У морських свинок видаляли серця і з них виділяли м'язи лівого передсердя або папілярні м'язи правого шлуночка і вмішували в розчин Кребса-

Хензелейта, який аерується 95% O₂+5% CO₂. Зразки стимулювали електрично з частотою 1Гц і напруженням в 1,5 рази вище граничного значення реакції на стимуляцію (базисна стимуляція, S1), використовуючи апарат для електростимуляції. Скорочення, що відбулося в цей час, реєстрували з допомогою термозаписуючого пристрою через FD приймальний пристрій і підсилювач тиску розтягнення. Функціональний рефрактерний період визначають як найбільш короткий часовий інтервал між S1, що отримується внаслідок скорочення, що визначається, і додатковою стимуляцією (S2). Інтервал часу між S1 і S2 в зразку м'яза лівого передсердя починався зі 150 мсек, знижувався ступінчасте по 10 мсек до 100 мсек і потім по 5 мсек до функціонального рефрактерного періоду. Що стосується зразка папілярного м'яза правого передсердя, він починався з 300 мсек і знижувався ступінчасте по 10 мсек до функціонального рефрактерного періоду. Тут S2 встановлювалася на подвійному граничному значенні, коли відбувалася реакція на стимуляцію. Температура під час експерименту була рівна 36 ± 1°C. Розчинник тут не впливав на який-небудь з функціональних рефрактерних періодів для м'яза лівого передсердя і папілярного м'яза правого передсердя. Після визначення початкового значення перед доданням сполуки, сполуки додавали кумулятивно, інкубували протягом 15 хвилин при відповідній концентрації і потім визначали функціональний рефрактерний період.

Результати

Сполуки по даному винаходу виявляли сильну пролонгуючу дію відносно функціонального рефрактерного періоду (ФРП) на м'яз передсердя

Приклад синтезу №	Ефект подовження ФРП EC ₂₀ (мкМ)	Приклад синтезу №	Ефект подовження ФРП EC ₂₀ (мкМ)
1	6,1	5	5,5
3	4,0	6	1,4
4	5,0	8	1,8

Сполуки по даному винаходу виявляють сильну пролонгуючу дію відносно функціонального рефрактерного періоду, і, таким чином, вони корисні

для полегшення аритмії. Тому даний винахід може надати корисні антиаритмічні агенти