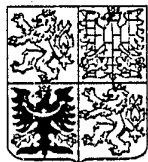


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 179-88

(22) Přihlášeno: 07. 01. 88

(30) Právo přednosti:  
09. 01. 87 GB 87/00477  
22. 07. 87 GB 87/17282

(40) Zveřejněno: 17. 02. 93

(47) Uděleno: 26. 05. 93

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14. 07. 93

(13) Druh dokumentu: B6

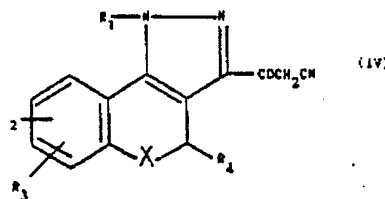
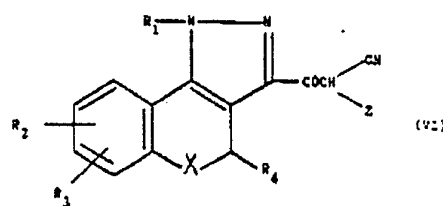
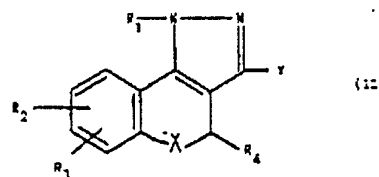
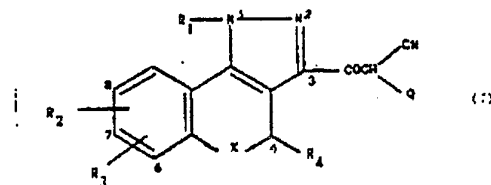
(51) Int. Cl.<sup>5</sup>:  
C 07 D 491/052  
C 07 D 495/04

(73) Majitel patentu:  
FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., Milan, IT;

(72) Původce vynálezu:  
Doria Gianfederico, Milan, IT;  
Isetta Anna Maria, Milan, IT;  
Ferrari Mario, Milan, IT;  
Trizio Domenico, Milan, IT;

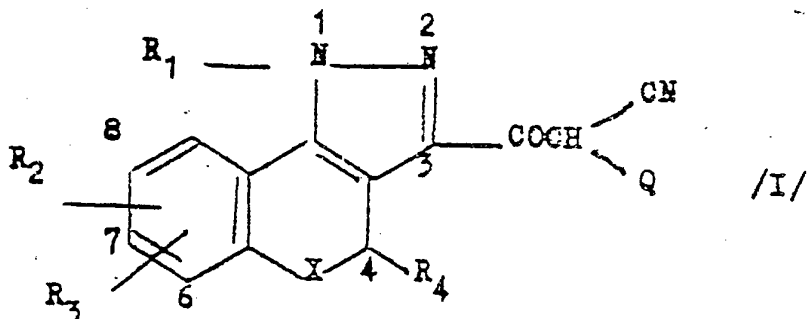
(54) Název vynálezu:  
**Benzopyrano/4,3-c/pyrazolové nebo  
benzothiopyrano/4,3-c/ pyrazolové  
deriváty, způsoby jejich přípravy a  
farmaceutické přípravky, které je obsahují**

(57) Anotace:  
Benzopyrano/4,3-c/pyrazolové nebo  
benzothiopyrano/4,3-c/pyrazolové deriváty  
obecného vzorce I, se připravují tak, že se nechá  
reagovat sloučenina obecného vzorce II se slou-  
čeninou obecného vzorce III nebo sloučenina  
obecného vzorce IV se sloučeninou obecného  
vzorce V nebo Va nebo sloučenina obecného  
vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII, a  
je-li to žádoucí, převedou se získané sloučeniny  
obecného vzorce I na své farmaceuticky přijatel-  
né sole.



Vynález se týká benzopyrano[4,3-c]pyrazolových nebo benzothiopyrano[4,3-c]pyrazolových derivátů, způsobu jejich přípravy, a farmaceutických přípravků, které tyto sloučeniny obsahují.

Připravované sloučeniny mají obecný vzorec I

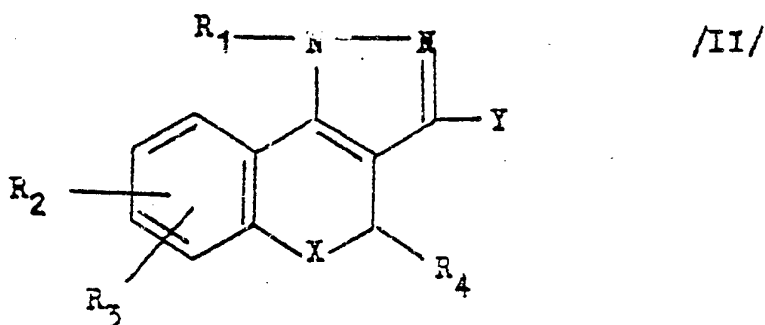


kde

- X znamená atom kyslíku nebo skupinu  $-S/O/n-$ , kde n znamená nulu, 1 nebo 2,
- R<sub>1</sub> znamená C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl nebo fenyl, přičemž fenyl je nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkylem nebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxylem,
- R<sub>2</sub> znamená vodík,
- R<sub>3</sub> znamená vodík, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy nebo amino,
- R<sub>4</sub> znamená vodík nebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl a
- Q znamená vodík, CONH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alkoxykarbonyl nebo skupinu  $-CON/R_aR_b/$  nebo  $-CSN/HR_b/$ , kde R<sub>a</sub> znamená vodík nebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl a R<sub>b</sub> znamená C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl nebo skupinu  $-/CH_2/m-R_5$ , kde m má hodnotu nula nebo 1 a R<sub>5</sub> znamená a'/C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>cykloalkyl, b'/pyridyl nebo c'/fenyl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy a nitro,
- do rozsahu sloučenin připravených způsobem podle vynálezu patří také farmaceuticky přijatelné sole těchto sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce I se připraví

a/ reakcí sloučeniny obecného vzorce II

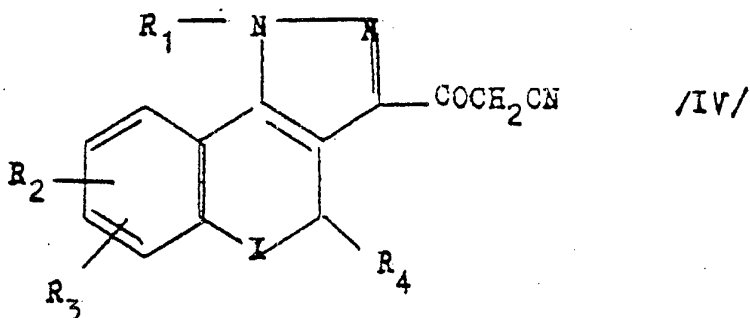


kde X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> mají shora uvedený význam a Y znamená karboxylovou skupinu nebo reaktivní derivát karboxylové skupiny, se sloučeninou obecného vzorce III

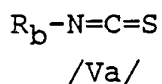
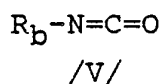


kde Q má shora uvedený význam,

b/ reakcí sloučeniny obecného vzorce IV

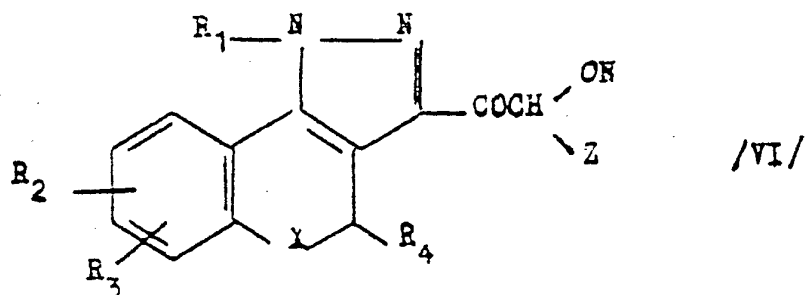


kde X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce V nebo Va



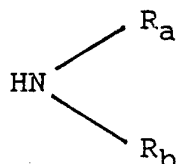
kde R<sub>b</sub> má shora uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde Q znamená -CONHR<sub>b</sub> nebo -CSNHR<sub>b</sub> skupinu, kde R<sub>b</sub> má shora uvedený význam, nebo

c/ reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



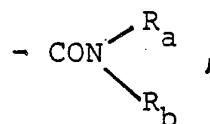
kde

X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> mají shora uvedený význam a Z znamená reaktivní derivát karboxylové skupiny, se sloučeninou obecného vzorce VII



/VII/

kde  $\text{R}_a$  a  $\text{R}_b$  mají shora uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde Q znamená skupinu

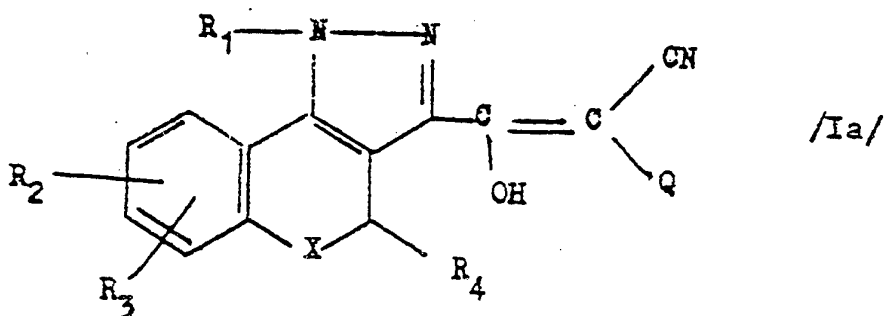


kde  $\text{R}_a$  a  $\text{R}_b$  mají výše uvedený význam,

a/nebo, je-li to žádoucí, převedou se získané sloučeniny obecného vzorce I na své farmaceuticky přijatelné sole.

Do sloučenin obecného vzorce I také spadají všechny možné isomery, stereoisomery a optické isomery a jejich směsi.

Je třeba poznamenat, že sloučeniny obecného vzorce I mohou být charakterizovány také tautomerní strukturou, totiž enolovou strukturou obecného vzorce Ia



/Ia/

kde X,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  a Q mají shora uvedený význam.

Nicméně sloučeniny obecného vzorce Ia, které také spadají do rozsahu předloženého vynálezu, jsou v popisu označovány jako sloučeniny obecného vzorce I.

Atom halogenu je výhodně chlor nebo fluor.

Alkylové, alkanoyloxy, alkoxy skupiny mohou být skupiny přímé nebo rozvětvené.

$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ alkylová skupina je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl nebo terc. butyl, zvláště výhodně methyl nebo terc. butyl.

$\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ alkoxy skupina je například methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy nebo terc. butoxy, výhodně methoxy, ethoxy nebo propoxy skupina.

C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>cykloalkylová skupina je výhodně cyklopentyl nebo cyklohexyl.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí jsou soli s anorganickými bázemi jako je hydroxid sodný, draselný, vápenatý a hlinitý nebo organickými bázemi jako je lysin, triethylamin, dibenzylamin, methylbenzylamin, di-/2-ethylhexyl/amin, piperidin, N-ethylpiperidin, N,N-diethylaminoethylamin, N-ethylmorfolin, β-fenethylamin, N-benzyl-β-fenethylamin, N-benzyl-N,N-dimethylamin a jiné přijatelné organické aminy, jakož i soli s anorganickými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a sírová a s organickými kyselinami, například kyselinou citronovou, vinnou, maleinovou, jablečnou, fumarovou, methansulfonovou a ethansulfonovou. Výhodnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou sodné a draselné soli.

Zvláště výhodnou sloučeninou připravenou způsobem podle vynálezu je 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[s]-benzothio-pyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid.

Jestliže Y znamená reaktivní derivát karboxylové skupiny, znamená například halogenkarbonylovou skupinu, výhodně chlorkarbonylovou skupinu, nebo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alkoxykarbonylovou skupinu, výhodně C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>alkoxykarbonylovou skupinu.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II, kde Y znamená karboxylovou skupinu a sloučeninou obecného vzorce II může být například provedena za přítomnosti kondenzačního činidla jako je diethylkyanofosfonát, za přítomnosti báze jako je triethylamin, v inertním rozpouštědle jako je dimethylformamid při teplotě, která se pohybuje mezi asi 0 °C a asi 50 °C. Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce II, kde Y znamená reaktivní derivát karboxylové skupiny a sloučeninou obecného vzorce III může být provedena například za přítomnosti silné báze jako je hydrid sodný, terc. butoxid draselný, ethoxid thalný, v inertním rozpouštědle jako je 1,2-dimethoxyethan, dioxan, dimethylformamid, při teplotě pohybující se mezi asi 0 °C a asi 100 °C.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce IV a sloučeninou obecného vzorce V nebo Va může být provedena například za přítomnosti báze jako je hydrid sodný nebo triethylamin, v inertním rozpouštědle jako je toluen, dioxan, tetrahydrofuran, dimethylformamid, při teplotě pohybující se mezi asi 0 °C a asi 100 °C.

Ve sloučeninách obecného vzorce VI je Z například halogenkarbonylová skupina, výhodně chlorkarbonylová skupina nebo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alkoxykarbonylová skupina, výhodně C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>alkoxykarbonylová skupina.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce VI, kde Z znamená halogenkarbonylovou skupinu a sloučeninou obecného vzorce VII může být například provedena v inertním rozpouštědle jako je dichlorethan, dioxan, dimethylformamid, za přítomnosti pyridinu nebo triethylaminu jako akceptoru kyselina, při teplotě

pohybující se mezi asi 0 °C a asi 100 °C. Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce VI, kde Z znamená C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkylester a sloučeninou obecného vzorce VII může být například provedena zahříváním na teplotu varu v aromatickém uhlovodíku jako je toluen nebo xylen, výhodně pomalým oddestilováním spolu s ředidlem, volným C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkylalkoholem vznikajícím během reakce.

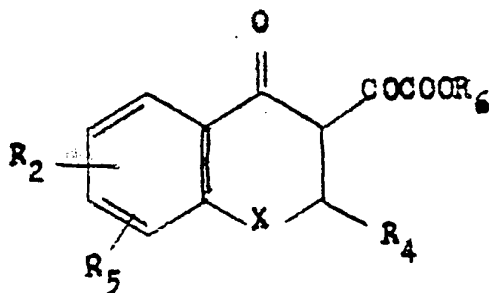
Konverze sloučeniny obecného vzorce I, kde Q znamená C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alkoxykarbonylovou skupinu na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, kde Q znamená volnou karboxylovou skupinu může být provedena selektivní bázičkou hydrolyzou za použití například vodného hydroxidu sodného nebo draselného v rozpouštědle jako je dioxan nebo dimethylformamid při teplotě pohybující se mezi asi 0 °C a asi 50 °C.

Sloučenina obecného vzorce I může být převedena, jak je uvedeno shora, na jinou sloučeninu obecného vzorce I známými metodami, například, ve sloučenině obecného vzorce I může být nitroskupina převedena na aminoskupinu zpracováním, například s chloridem cínatým v koncentrované kyselině chlorovodíkové, za použití, je-li to potřebné organického rozpouštědla jako je kyselina octová, dioxan, tetrahydrofuran, při teplotě pohybující se mezi teplotou místnosti a asi 100 °C. Mimoto, například, aminoskupina může být převedena na formylaminoskupinu nebo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alkanoylaminoskupinu, například reakcí s kyselinou mravenčí nebo s vhodným C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>alkanoylanhydridem bez rozpouštědla nebo v organickém rozpouštědle jako je dioxan, dimethylformamid, tetrahydrofuran, obvykle za přítomnosti báze jako je pyridin nebo triethylamin, při teplotě pohybující se mezi 0 °C a asi 100 °C.

Varianty způsobu b/ a c/ popsané shora, mohou být také považovány za příklady konverzí sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I.

Také případné převedení sloučeniny obecného vzorce I jakož i převedení soli na volnou sloučeninu a rozdělení směsi isomerů na jednotlivé isomery může být provedeno běžnými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde Y znamená C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alkoxykarbonylovou skupinu, může být připravena, například, reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII



/VIII/

kde

$X$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají shora uvedený význam a  $R_6$  znamená  $C_1$ - $C_6$ alkyl, výhodně  $C_1$ - $C_2$ alkyl, se sloučeninou obecného vzorce IX



kde  $R_1$  má shora uvedený význam.

Reakce mezi sloučeninou obecného vzorce VIII a sloučeninou obecného vzorce IX může být například provedena v rozpouštědle jako je  $C_1$ - $C_6$ alkylalkohol, dioxan, tetrahydrofuran, dimethylformamid, kyselina octová, při teplotě pohybující se mezi asi 0 °C a asi 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde Y znamená karboxylovou skupinu mohou být připraveny například, hydrolýzou odpovídajících sloučení obecného vzorce II, kde Y znamená  $C_2$ - $C_7$ alkoxykarbonyl, standardními postupy dobře známými v oboru, například bázičnou hydrolýzou, prováděnou například zpracováním s hydroxidem sodným nebo draselným v rozpouštědle jako je voda,  $C_1$ - $C_6$ alkylalkohol, dioxan, dimethylformamid a jejich směsi, při teplotě pohybující se mezi asi 0 °C a asi 50 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde Y znamená halogenkarbonyl, výhodně chlorkarbonyl, mohou být připraveny například reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, kde Y znamená karboxyl, se vhodným halogenidem kyseliny, například oxalylchloridem, thionylchloridem,  $POCl_3$ ,  $PBr_3$ , v inertním rozpouštědle jako je ether, benzen, dichlorethan, dioxan nebo bez přítomnosti rozpouštědla, při teplotě pohybující se mezi asi 0 °C a asi 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce III, jsou v některých případech, obchodně dostupnými produkty nebo mohou být připraveny postupy velmi dobře známými v oboru. Například sloučenina obecného vzorce III,

kde Q znamená skupinu  $-\text{CON} \begin{array}{l} \diagup R_a \\ \diagdown R_b \end{array}$ , kde  $R_a$  a  $R_b$  mají shora

uvedený význam, může být připravena reakcí kyseliny kyanooctové se sloučeninou obecného vzorce VII za přítomnosti kondenzačního činidla jako je dicyklohexylkarbodiimid, 1,1-karbonyldiimidazol a podobně, v inertním organickém rozpouštědle jako je benzen, dioxan, acetonitril, při teplotě pohybující se mezi asi 0 °C a asi 50 °C.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde Q znamená vodík a mohou být připraveny postupem a uvedeným shora, reakcí sloučeniny obecného vzorce II, kde Y znamená  $C_2$ - $C_7$ alkoxykarbonyl, s acetonitrilem, za přítomnosti

silné báze, například hydridu sodného, terc. butoxidu draselného, v inertrním organickém rozpouštědle jako je benzen, dioxan, tetrahydrofuran, při teplotě pohybující se mezi asi 0 °C a asi 100 °C.

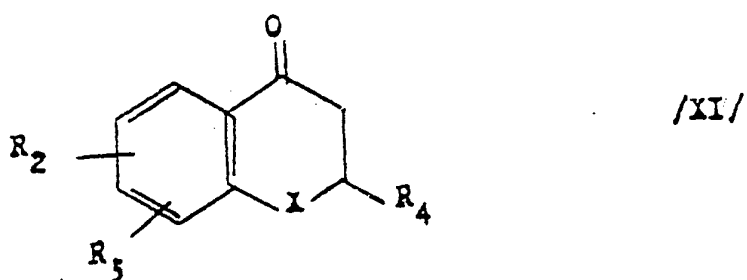
Sloučeniny obecného vzorce VI, kde Z znamená C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alkoxykarbonyl, jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde Q znamená C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alkoxykarbonyl a mohou být získány způsobem a/ uvedeným shora, například reakcí sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce X



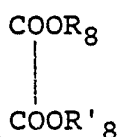
kde R<sub>7</sub> znamená C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, za použití stejných experimentálních podmínek, které jsou uvedeny shora pro reakci mezi sloučeninou obecného vzorce II a sloučeninou obecného vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce VI, kde Z znamená halogenkarbonyl, mohou být připraveny, například, zásadickou hydrolýzou sloučeniny obecného vzorce VI, kde Z znamená C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alkoxykarbonyl, za použití, například, stejných experimentálních podmínek popsanych shora pro hydrolýzu sloučenin obecného vzorce II, kde Y znamená C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alkoxykarbonyl, s cílem získat odpovídající karboxyderiváty, které mohou být nazpět převedeny na sloučeninu obecného vzorce VI, kde Z znamená halogenkarbonyl, výhodně chlorkarbonyl, za použití, například, stejných experimentálních podmínek jako jsou popsány pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde Y znamená halogenkarbonyl.

Sloučeniny obecného vzorce VIII mohou být připraveny například reakcí sloučeniny obecného vzorce XI



kde X, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce XII





kde

každý ze substituentů  $R_8$  a  $R'_8$ , které jsou stejné nebo rozdílné, znamená  $C_1$ - $C_6$ alkyl, výhodně methyl nebo ethyl.

Reakce mezi sloučeninami obecného vzorce XI a sloučeninami obecného vzorce XII se může provést například, za přítomnosti silné báze jako je například methoxid sodný, ethoxid sodný, hydrid sodný, terc. butoxid draselný, v organickém rozpouštědle jako je  $C_1$ - $C_6$ alkylalkohol, benzen, dioxan, dimethylformamid, při teplotě pohybující se mezi asi 0 °C a asi 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce XI mohou být připraveny syntetickými postupy dobře známými v oboru, například postupem popsáným v J.A.C.S. 76, 5065 /1954/ a v "Advances in Heterocyclic Chemistry", 18, 59 /1975/.

Sloučeniny obecného vzorce V, Va, VII, IX, X a XII jsou známé produkty a mohou být připraveny běžnými metodami: v některých případech jsou obchodně dostupnými produkty.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují imunomodulační aktivitu a jsou použitelné zejména jako imunostimulační činidla například pro léčení akutních a chronických infekcí bakteriálního a virového původu, samotné nebo ve spojení s antibiotickými činidly a pro léčení neoplastických chorob, samotné nebo ve spojení s protinádorovými činidly.

Imunomodulační účinnost sloučenin podle vynálezu je například dokázána skutečností, že jsou účinné v potenciaci cytotoxické účinnosti makrofágů na nádorové buňky in vitro.

Experimentální postup pro hodnocení této účinnosti je následující: skupiny 4 myši se ošetří i.p. testovanými sloučeninami a potom se po sedmi dnech oddělí peritoneální buňky a umístí se na 2 hodiny při 37 °C. Po této periodě se stěny promyjí, aby se odstranily neadherentní buňky, potom se přidají cílené nádorové buňky a v inkubaci se pokračuje 48 hodin. Na konci této periody se vyhodnotí životaschopnost cílených buněk kolorimetrickou metodou a kvantifikuje se při 570 nm.

Na základě své imunomodulační účinnosti jsou sloučeniny podle vynálezu účinné také v modelových infekcích myši. Byla například testována sloučenina podle vynálezu 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid /interní označení FCE 24578/, způsobem popsáným Cleelandem R., Grunbergem E. 1986, 825-876, "Antibiotics in Laboratory Medicine" Lorian V. Editor /Williams and Wilkins/, na následujících modelech infekce: L. monocytogenes, D. pneumoniae, S. flexneri a P. aeruginosa, poslední byla provedena na myších, u kterých byla potlačena imunita cyklofosfamidem postupem, který popsali Cryz S. J., Fürer E., Germanier R. 1985, Infect.Imm., 39, 1067 až 1071.

Následující tabulky 1, 2 a 3 shrnují dosažené výsledky:

Tabulka 1: Účinnost FCE 24578 proti infekci *S. flexneri* a *D. pneumoniae* na myších

i.p. ošetření	<i>S. flexneri</i> % mortality	<i>D. pneumoniae</i> MST /dny/
FCE 24578 50 mg/kg	10	5,7 <sup>X</sup>
10 mg/kg	40	4
kontrola -	100	3,1

Infekce /3 x LD<sub>50</sub>/ byla podána i.p.

Ošetření FCE 24578 nebo vehikulem byla provedena -3, -2, -1 a 0 dní před infikováním.

MST = průměrná doba přežití

<sup>X</sup> = významné pro  $p < 0,01$ .

Tabulka 2: Účinnost FCE 24578 na infekci *L. monocytogenes* u myší

ošetření	% mortality 1 x LD <sub>50</sub>
FCE 24578 50 mg/kg i.p.	0
10 mg/kg i.p.	12,5
kontroly -	75
FCE 24578 250 mg/kg p.o.	25
50 mg/kg p.o.	37,5
kontroly -	75

Ošetření FCE 24578 nebo vehikulem bylo provedeno -3, -2, -1 a 0 dní před infikováním (1 x LD<sub>50</sub>/ provedeným i.v.

Tabulka 3: Účinnost FCE 24578 na infekci *P. aeruginosa* u myší s potlačenou imunitou.

i.p.ošetření	2 x LD <sub>50</sub>	% mortality 1 x LD <sub>50</sub>
FCE 24578 50 mg/kg	0	0
10 mg/kg	0	0
kontroly -	90	80

Cyklofosfamid /200 mg/kg/ byl podán i.p. čtyři dny před infekcí.

Ošetření FCE 24578 nebo vehikulem bylo provedeno -3, -2, -1 a 0 dnů před infekcí /2 x LD<sub>50</sub> a 1 x LD<sub>50</sub>/ provedenou i.v.

Jako výhodné příklady sloučenin obecného vzorce I majících imunomodulační účinnost je možno uvést následující sloučeniny: 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid /interní označení FCE 25158/ a 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid /interní označení FCE 24578/. Vzhledem k jejich vysokému terapeutickému indexu mohou být sloučeniny podle vynálezu bezpečně použity v medicíně.

Například průměrná akutní toxicita /LD<sub>50</sub>/ pro myši sloučenin 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamidu a 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamidu stanovená per os jednotlivým podáním zvyšujících se dávek a měřená sedmý den po podání, je vyšší než 800 mg/kg. Analogické hodnoty toxicity byly nalezeny i pro jiné sloučeniny podle vynálezu.

Léčebný režim pro různé klinické syndromy musí být upraven podle typu choroby a také podle způsobu podání, formy, ve které je sloučenina podávána a věku, hmotnosti a podmínkách ošetřovaného subjektu.

Orální podání se obecně použije pro všechny podmínky, které vyžadují podání takových sloučenin. Při léčení akutních infekcí je výhodné podávání intravenozních injekcí nebo infuzí. Při léčbě je preferováno orální nebo parenterální podání, například intramuskulární nebo subkutánní.

Za tímto účelem mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány orálně v dávce v rozmezí například od asi 0,5 do asi 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den pro dospělého člověka. Dávka účinných sloučenin v rozmezí od asi 0,2 do asi 5 mg/kg tělesné hmotnosti může být použito pro parenterální podání dospělým lidem. Dávka může být ovšem upravena pro zajištění optimálního léčebného účinku.

Farmaceutické přípravky obsahující sloučeniny podle vynálezu obsahují podle svého charakteru farmaceuticky vhodné nosiče nebo ředidla, které závisí samozřejmě na požadovaném způsobu podání.

Přípravky mohou být formulovány běžnými způsoby spolu s obvyklými přísadami. Například mohou být sloučeniny podle vynálezu podány ve formě vodných nebo olejových suspenzí, tablet, pilulek, želatinových kapslí, sirupů, kapek nebo čípků.

Tak jsou pro orální podání farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny podle vynálezu výhodně ve formě tablet, pilulek nebo želatinových kapslí, které obsahují účinnou látku spolu s ředidly jako je laktoza, dextroza, sacharoza, mannitol, sorbitol, celuloza; kluzné látky, například křemelinu, talek, kyselinu stearovou, stearát hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyethylenglykoly; nebo také mohou obsahovat pojiva jako jsou

škroby, želatina, methylceluloza, kerboxymethylceluloza, arabská guma, tragant, polyvinylpyrrolidon; činidla usnadňující rozpad jako jsou škroby, kyselina alginová, algináty, škrobglykolát sodný; šumivé směsi; barviva; sladidla; smáčecí činidla jako je lecitin, polysorbáty, laurylsulfáty a obecně netoxické a farmakologicky neúčinné složky používané ve farmaceutických přípravcích.

Uvedené farmaceutické přípravky mohou být připraveny známými způsoby, například mísením, granulací, tabletováním, povlékáním cukrem nebo povlékáním filmem.

Kapalná disperze pro orální podání mohou být například sirupy, emulze a suspenze.

Sirupy mohou jako nosiče obsahovat například sacharozu nebo sacharozu s glycerinem a/nebo manitolem a/nebo sorbitolem. Suspenze a emulze mohou obsahovat jako nosiče například přírodní gumu, agar, alginát sodný, pektin, methylcelulozu, karboxymethylcelulozu nebo polyvinylalkohol.

Suspenze nebo roztoky pro intramuskulární injekce mohou obsahovat spolu s účinnou sloučeninou farmaceuticky přijatelný nosič, například sterilní vodu, olivový olej, ethyloléát, glykoly, například propylenglykol a je-li to žádoucí, vhodné množství hydrochloridu lidokainu.

Roztoky pro intavenozní injekce nebo infuze mohou obsahovat jako nosiče například sterilní vodu nebo výhodně mohou být ve formě sterilního vodného isotonického salinického roztoku.

Čípky mohou obsahovat spolu s účinnou sloučeninou farmaceuticky přijatelný nosič, například kakaové máslo, polyethylenglykol, povrchově aktivní ester polyoxyethylensorbitanu a mastné kyseliny nebo lecitin.

Následující příklady vynález ilustrují, ale nijak jej neomezuje.

#### Příklad 1

Thiochroman-4-on /5 g/ se nechá reagovat s diethyloxalátem /4,44 g/ v bezvodém ethanclu /25 ml/ za přítomnosti ethoxidu sodného /2,07 g/ za míchání 1 hodinu při asi 0 °C a potom 3 hodiny při 25 °C. Sraženina se odfiltruje a promyje studeným ethanolem, potom se rozpustí ve vodě. Okyselením kyselinou citronovou se získá olejovitá sraženina, která se extrahuje ethylacetátem. Odpařením rozpouštědla ve vakuu do sucha se získá 3-ethoxalyl-thiochroman-4-on, olej /5,65 g/, který se nechá reagovat s fenyhydrazinem /2,54 g/ v kyselině octové /35 ml/ při teplotě pohybující se mezi 25 °C a asi 40 °C 30 minut. Reakční směs se zředí vodou a pak neutralizuje 30% hydroxidem amonným. Sraženina se odfiltruje, rozpustí se v ethylacetátu a promyje vodou. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek krystalizuje ze směsi dichlormethanu a isopropyletheru za vzniku kyseliny 1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-ka-

boxylové ve formě ethylesteru, t.t. 139 až 141 °C /4,2 g/, který se nechá reagovat s acetonitrilem /16,5 g/ v dioxanu /25 ml/ za přítomnosti 50% hydridu sodného /1,2 g/ za míchání při 60 °C po 30 minut. Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou a okyslí se na pH 4 kyselinou citronovou. Sraženina se odfiltruje a přečistí po promytí vodou projitím sloupcem oxidu křemičitého za použití směsi hexan-ethylacetát 80:20 jako elučního činidla. Krystalizací ze směsi dichlormethanu a isopropyletheru se získá 3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo propannitril, t.t. 151 až 153 °C /3,45 g/, který se nechá reagovat s fenylisokyanátem /1,3 g/ za přítomnosti triethylaminu /1,15 g/ v dimethylformamidu /30 ml/ za míchání při 25 až 30 °C po 30 minut. Reakční směs se zředí ledovou vodou a sraženina se zfiltruje a promyje vodou. Krystalizací ze směsi dichlormethanu a methanolu se získá 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 228 až 230 °C, NMR (DMSO d 6/  $\delta$  ppm: 4,20 /s/ /2H,-CH<sub>2</sub>S-, 6,60 /s/ /1H,OH/, 6,50-7,80 /m/ /14 H, fenylové protony/, 10,90 /s/ /1H,CONH-/.

Analogickým způsobem mohou být připraveny následující sloučeniny:

2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/4-methyl-fenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 262 až 265 °C,  
 3-[1-/4-chlor-fenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 235 až 240 °C rozklad,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-trifluormethyl-fenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 224 až 226 °C,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/4-fluorfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 217 až 218 °C,  
 3-[1-/2-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-[1-/3,5-dichlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-[1-/3-bromfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-methylfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-nitrofenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/4-nitrofenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/4-methoxyfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 260 °C rozklad,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-fluorfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenylpropanamid a  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-methoxyfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid.

## Příklad 2

Stejným způsobem jako v příkladu 1, za použití vhodných substituovaných hydrazinů mohou být připraveny následující sloučeniny:

2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-methyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 240 až 242 °C,  
 3-/1-terc.butyl-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 211 až 212 °C,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-ethyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/2-pyridyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid a  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-pyridyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid.

## Příklad 3

Stejným způsobem jako v příkladech 1 a 2 se za použití vhodných isokyanátů mohou být připraveny následující sloučeniny:

N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. 238 až 240 °C,  
 N-/4-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. 247 až 249 °C,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/4-methoxyfenyl/-3-oxo-propanamid, t.t. 219 až 220 °C,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/4-methylfenyl/-3-oxo-propanamid, t.t. 217 až 219 °C,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-/3-trifluormethylfenyl/-propanamid, t.t. 273 až 277 °C,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid, t.t. 260 až 263 °C,  
 N-/3-chlorfenyl/-2-kyano[1,4-dihydro-1-/4-fluorfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,  
 3-[1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid, t.t. rozklad 272 °C  
 N-/4-chlorfenyl/-2-kyano-/1,4-dihydro-1-methyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-[1,4-dihydro-1-/3-methoxyfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-[1,4-dihydro-1-/3-methylfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,  
 N-/2-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 N-/3-bromfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,

2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/3-methylfenyl/-3-oxo-propanamid, t.t. 198 až 200 °C,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/3-nitrofenyl/-3-oxo-propanamid, t.t. 258 až 261 °C,  
 3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid,  
 3-[1-/3,5-dichlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid,  
 2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-[1,4-dihydro-1-/3-trifluormethylfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-3-[1-/3,5-dichlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-[1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-trifluormethylfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-[1,4]-dihydro-1-/3-nitrofenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,  
 2-kyano-N-/3-fluorfenyl/-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. 215 až 217 °C,  
 N-butyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. 208 až 209 °C,  
 N-terc.butyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 N-butyl-3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-terc.butyl-3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. 268 až 271 °C,  
 2-kyano-N-cyklohexyl-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. 212 až 214 °C  
 a  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/3-methoxyfenyl/-3-oxo-propanamid.

#### Příklad 4

Stejnými postupy jako v příkladech 1, 2 a 3 mohou být za použití vhodných oxidů thiochroman-4-onu připraveny následující sloučeniny:

2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl-5,5-dioxid/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 t.t. 273 až 275 °C,  
 N-/4-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl-5,5-dioxid/-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl-5-oxid/-3-oxo-propanamid.

## Příklad 5

Ethylester kyseliny 1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-karboxylové /3,36 g/ se suspenduje v dioxanu /60 ml/ a zpracuje s N/1 hydroxidem sodným /30 ml/ za míchání při teplotě místnosti 5 hodin. Reakční směs se zředí ledovou vodou a okyslí na pH 3 37% kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a suší ve vakuu při 50 °C, získá se kyselina 1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-karboxylová /2,8 g/, která se nechá reagovat s oxalylchloridem /17 g/ za míchání při teplotě místnosti 8 hodin. Reakční směs se odpaří dosucha za vakua a zbytek, 1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-karbonylchlorid /2,9 g/, se rozpustí v dimethylformamidu /10 ml/ a přidá se za míchání k suspenzi získané zpracováním 2-kyanoacetylaminopyridinu /1,62 g/ s 50% hydridem sodným /0,5 g/ v dimethylformamidu /5 ml/. Reakční směs se uchovává při teplotě místnosti 20 hodin. Zásaditý vodný roztok se promyje ethyletherem a potom se okyslí na pH 5 37% kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a potom krystaluje z ethanolu, získá se 2,7 g 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-/2-pyridyl/-propanamidu, t.t. 258 až 260 °C.

Analogicky mohou být připraveny následující sloučeniny:

2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-/4-pyridyl/-propanamid,  
 2-kyano-N-/4-fluorbenzyl/-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-/2-pyridyl/-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-/3-pyridyl/-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 280 až 282 °C,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-methyl-N-/2-pyridyl/-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-methyl-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-methyl-N-fenyl-propanamid, t.t. 183 až 184 °C,  
 N-benzyl-2-kyano-3-1-/3-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl-3-oxo-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-fenethyl-3-oxo-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-4-dimethylaminofenyl/-3-oxo-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/2,6-dimethylfenyl/-3-oxo-propanamid, t.t. 215 až 216 °C,  
 N-/3,5-dichlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. 268 až 271 °C,  
 N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,



N-/2-chlorbenzyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothio-  
pyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothio-pyrano[4,3-c]py-  
razol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 228 až 230 °C,

a

N-/3-hydroxyfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzo-  
thiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid a

N-benzyl-3-[1-/2-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothio-pyrano  
[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid.

#### Příklad 6

Ethylkyanoacetát /1,4 g/ se zpracuje s 50% hydridem sodným /0,58 g/ v dimethylformamidu /10 ml/ za míchání při teplotě místnosti dokud nepřestane pění. K tomuto roztoku se za míchání při teplotě místnosti přidá 1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothio-  
pyrano[4,3-c]pyrazol-3-karbonylchlorid /3,26 g/ připravený podle příkladu 5, rozpuštěný v dimethylformamidu /10 ml/. Reakční směs se potom nechá reagovat po dobu 20 hodin, potom se zředí ledovou vodou a okyselí na pH 3 37% kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se extrahuje ethylacetátem a organický roztok se promyje vodou a potom ve vaku odpaří dosucha. Zbytek se čistí průchodem sloupcem oxidu křemičitého za použití směsi hexan-ethylacetát 80:20 jako elučního činidla, získá se ethylester kyseliny  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothio-pyrano[4,3-c]pyrazol-  
-3-yl/-3-oxo-propanové /2,4 g/, t.t. 176 až 178 °C, který se nechá reagovat s anilinem /1,7 g/ v xylenu /100 ml/ při teplotě zpětného toku 48 hodin. Po ochlazení se sraženina odfiltruje a promyje xylenem, potom se krystaluje ze směsi  
dichlormethan/methanol, získá se 1,5 g 2-kyano-3-/1,4-dihydro-  
-1-fenyl-[1]-benzothio-pyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-  
-propanamidu, t.t. 228 až 230 °C.

Analogickým způsobem mohou být připraveny následující  
sloučeniny:

N-/3-chlorfenyl/2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothio-  
pyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propamid, t.t. 238 až 240 °C,  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothio-pyrano[4,3-c]py-  
razol-3-yl/-3-oxo-N-/3-pyridyl/-propamid.

#### Příklad 7

Postupem podle příkladů 1 a 3, za použití vhodných  
substituovaných thiochroman-4-onů jako výchozích látek, mohou být  
připraveny následující sloučeniny:

2-kyano-3-/1,4-dihydro-8-methoxy-1-fenyl-[1]-benzothio-pyra-  
no[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 205 až  
210 °C, rozklad

3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothio-pyrano[4,3-c]py-  
razol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 235 až 236 °C,  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-8-methyl-1-fenyl-[1]-benzothio-pyrano  
[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 224 až  
226 °C,

3-/7,8-dichlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-/8-brom-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 N-benzyl-3-[8-chlor-1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-3-[8-chlor-1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]-pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-propanamid, t.t. 216 až 218 °C,  
 N-/3-chlorfenyl/-3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]-pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-3-[8-chlor-1-/3-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-3-[8-chlor-1,4-dihydro-1-/3-methylfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]-pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-/3-methylfenyl/-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-8-methoxy-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-8-methyl-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 3-[8-chlor-1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-[8-chlor-1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-8-methyl-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid, a  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-N-/3-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid.

#### Příklad 8

2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-nitrofenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid /4,95 g/ se nechá reagovat s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  /22,5 g/ ve 37% kyselině

chlorovodíkové /16 ml/ a kyselině octové /144 ml/ za míchání při 40 °C po dobu 5 hodin. Po ochlazení se sraženina odfiltruje a promyje se kyselinou octovou, potom se rozpustí ve směsi dimethylformamid-2N NaOH 1:1. Zředím přebytkem vodného  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  se získá sraženina, která se odfiltruje, promyje se vodou a krystaluje ze směsi chloroform/ethanol. Získá se 3,45 g 3-[1-/3-amino-fenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamidu.

Analogickým způsobem je možno získat následující sloučeniny:

3-[1-/4-aminofenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-/8-amino-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid a  
 N-/3-aminofenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid.

pyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid.

#### Příklad 9

Roztok 4-chromanonu /11,2 g/ a diethyloxalátu /13,3 g/ v bezvodém dioxanu /75 ml/ se přidá za míchání při teplotě místnosti k suspenzi 50% hydridu sodného /4 g/ v bezvodém dioxanu /150 ml/. Směs se nechá reagovat za míchání při 80 °C 3,5 hodiny. Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou a okyselí na pH 4 40% vodným roztokem kyseliny citronové. Olejová sraženina se extrahuje ethylacetátem, potom se organický roztok promyje 40% kyselinou citronovou a vodou do neutrální reakce. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek čistí průchodem sloupcem oxidu křemičitého za použití směsi hexan/ethylacetát 80:20 jako elučního činidla. Krystalizací z isopropylalkoholu se získá 3-ethoxalyl-chroman-4-on, t.t. 73 až 75 °C /7,7 g/, který se nechá reagovat s fenylylhydrazinem /3,68 g/ v kyselině octové /80 ml/ při teplotě pohybující se mezi 25 až asi 40 °C po dobu 30 minut. Reakční směs se zředí ledovou vodou a potom se neutralizuje 30% hydroxidem amonným. Sraženina se odfiltruje a promyje se vodou. Krystalizací z isopropylalkoholu se získá 1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano-[4,3-c]pyrazol-3-karboxylová kyselina, ve formě ethylesteru, t.t. 154 až 156 °C /7,4 g/, který se nechá reagovat s acetonitrilem /74 ml/ v dioxanu /45 ml/ za přítomnosti 50% hydridu sodného /2,2 g/ za míchání při 60 °C po dobu 30 minut. Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou a potom se okyselí na pH 4 kyselinou citronovou. Sraženina se odfiltruje a promyje se vodou a čistí přes sloupec oxidu křemičitého za použití chloroformu jako elučního činidla.

Krystalizací ze směsi dichlormethan/isopropylether se získá 4,3 g /3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril, t.t. 155 až 158 °C, NMR /CDCl<sub>3</sub>/ δ ppm: 4,19 /s/ /2H, -CH<sub>2</sub>CN/, 5,54 /s/ /2H, -OCH<sub>2</sub>-, 6,65-7,35 /m/ /4H, benzopyranové protony/, 7,58 /m/, /5H, fenylové protony/.

Analogickým způsobem mohou být připraveny následující sloučeniny:

3-[1-/4-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril,  
 3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril,  
 3-[1,4-dihydro-1-/3-trifluormethylfenyl/-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril,  
 3-[1,4-dihydro-1-/3-nitrofenyl/-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril,  
 3-[1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril,  
 3-[1,4-dihydro-1-/4-methylfenyl/-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril,  
 3-[1,4-dihydro-1-/4-methoxyfenyl/-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril,  
 3-/1,4-dihydro-4-methyl-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/3-oxo-propannitril,

3-/1,4-dihydro-8-methyl-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril,  
 3-/1,4-dihydro-8-methoxy-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril,  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril,  
 3-/7,8-dichlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril a  
 3-/6,8-dichlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril.

#### Příklad 10

Stejným způsobem jako v příkladu 9 za použití vhodných thiochroman-4-onů mohou být připraveny následující sloučeniny:  
 3-[1,4-dihydro-1-/4-methylfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril, t.t. 183 až 184 °C,  
 3-[1-/4-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril, t.t. 194 až 198 °C,  
 3-[1,4-dihydro-1-/3-trifluormethylfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril,  
 3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril, t.t. 187 až 188 °C,  
 3-[1,4-dihydro-1-/4-fluorfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril, t.t. 190 až 192 °C,  
 3-[1,4-dihydro-1-/4-nitrofenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril,  
 3-[1,4-dihydro-1-/4-methoxyfenyl/-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril, t.t. 157 až 159 °C,  
 3-/1,4-dihydro-1-methyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril, t.t. 188 až 190 °C,  
 3-/1-terc.butyl-1,4-dihydro-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propannitril, t.t. 150 až 152 °C,  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril, t.t. 151 až 153 °C,  
 3-/1,4-dihydro-8-methyl-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril,  
 3-/1,4-dihydro-8-methoxy-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril a  
 3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril, t.t. 151 až 153 °C.

#### Příklad 11

3-/1,4-Dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propannitril /2,1 g/ se nechá reagovat s fenylisokyanátem /0,8 g/ za přítomnosti triethylaminu /0,75 g/ v dimethylformamidu /20 ml/ zamíchání při 25 až 30 °C 90 minut. Reakční směs se zředí ledovou vodou, okyselí se na pH 2 kyselinou chlorovodíkovou a sraženina se odfiltruje a promyje se vodou. Krystalizací ze směsi dichlormethan/methanol se získá 2,5 g 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamidu, t.t. 280 až 282 °C, NMR /CDCl<sub>3</sub>/  
 $\delta$  ppm: 5,54 /s/ /2H, -CH<sub>2</sub>O-, 6,7-7,7 /m/ /14H, fenylové

protony/, 8,94 /s/, /1H, CONH-/, 16,4 /šs/ /1H, enol/.

Analogicky mohou být připraveny následující sloučeniny:

2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-nitrofenyl/-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-methoxyfenyl/-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-methylfenyl/-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-[1-/3-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/3-trifluormethylfenyl/-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenylpropanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-8-nitro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-/8-terc.butyl-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 270 až 273 °C,  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-4-methyl-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-/7-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-/6-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-/8-brom-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-6,8-dimethyl-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-[8-chlor-1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-[8-chlor-1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-/4-fluorfenyl/-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-8-methoxy-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-4-methyl-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid, t.t. 243 až 246 °C,  
 2-kyano-3-/7,8-dichlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 3-/6,8-dichlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid a  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-8-methyl-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid.

#### Příklad 12

Postupem podle příkladu 11 za použití vhodných isokyanátů mohou být připraveny následující sloučeniny:

N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
N-/3-fluorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/3-methocyfenyl/-3-oxo-propanamid,  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/3-methylfenyl/-3-oxo-propanamid,  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-/3-trifluormethylfenyl/-propanamid,  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid,  
3-1-/4-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl-2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid,  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-4-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/3-methylfenyl/-3-oxo-propanamid,  
N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-8-methoxy-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-N-/3-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid,  
N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
2-kyano-N-cyklohexyl-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-methyl-3-oxo-propanamid,  
2-kyano-N-ethyl-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
N-butyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
N-terc.butyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
N-/3,5-dichlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/3-nitrofenyl/-3-oxo-propanamid,  
N-benzyl-2-kyano-3-[1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,  
N-benzyl-3-/8-terc.butyl-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
N-benzyl-3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-propanamid, t.t. 281 až 284 °C,  
N-benzyl-3-[8-chlor-1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-5-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
N-benzyl-3-[8-chlor-1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-8-methyl-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
N-/3-chlorfenyl/-3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
N-/3-chlorfenyl/-3-[8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-[1-/4-fluorfenyl/-4,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-propanamid,  
3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid,  
2-kyano-3-[1-/4-fluorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]

pyrazol-3-yl]-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid,  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-4-methyl-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]  
 pyrazol-yl/-2-kyano-3-oxo-N-benzyl-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-4-methyl-1-fenyl-[1]-benzo-  
 pyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 N-butyl-3-[1-/4-chlorfenyl/1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]  
 pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-terc.butyl-3-[1-/4-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano  
 [4,3-c]pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-3-[1-/3-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]  
 pyrazol-3-yl]-2-kyano-3-oxo-propanamid,  
 3-[1-/4-chlorfenyl/-1,4-dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-  
 3-yl]-2-kyano-N-cyklohexyl-3-oxo-propanamid,  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-  
 3-yl/-2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid a  
 2-kyano-N-/4-fluorfenyl/-3-/1,4-dihydro-8-methoxy-1-fenyl-[1]-  
 benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid.

### Příklad 13

3-/1,4-dihydro-1-fenyl-1-benzothiopyrano 4,3-c pyrazol-  
 3-yl/-3-oxo-propannitril /1,66 g/ se nechá reagovat s fenyl-  
 isokyanátem /1 g/ za přítomnosti triethylaminu /0,56 g/ v  
 dimethylformamidu /15 ml/ za míchání při 50 °C po dobu 1 hodiny.  
 Po ochlazení se reakční směs zředí ledovou vodou a okyselí na pH 1  
 2N kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se extrahuje chloroformem  
 a organický roztok se promyje N kyselinou chlorovodíkovou a potom  
 vodou do neutrální reakce. Po odpaření rozpouštědla za vakua se  
 zbytek rekrystalizuje ze směsi dichlormethan/isopropylalkohol,  
 získá se 1,55 g 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-1-benzothiopyrano-  
 4,3-c pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-thiopropnamidu, t.t. 167 až  
 170 °C.

Analogickým způsobem mohou být připraveny následující  
 sloučeniny:

N-/4-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothio-  
 pyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-thiopropnamid,  
 N-/4-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyra-  
 no[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-thiopropnamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-  
 3-yl/-3-oxo-N-fenyl-thiopropnamid a  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]py-  
 razol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-thiopropnamid.

### Příklad 14

1,4-Dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-kar-  
 boxylová kyselina ve formě ethylesteru /4,2 g/ suspendovaná v  
 dioxanu /60 ml/ se zahřeje s 1% roztokem hydroxidu draselného v  
 ethanolu /124 ml/ na teplotu zpětného toku a udržuje se na této  
 teplotě 30 minut. Reakční směs se zředí ledovou vodou a okyselí  
 na pH 3 37% kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odfiltruje,  
 promyje se vodou a suší za vakua při 50 °C, získá se 1,4-dihydro-  
 1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-karboxylová kyselina

/3,5 g/, která se nechá reagovat s thionylchloridem /1,34 ml/ v dioxanu /70 ml/ při teplotě refluxu po dobu 2 hodin. Po ochlazení se roztok odpaří dosucha za vakua, získá se 1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-karbonylchlorid jako krystalický zbytek. Surový produkt se rozpustí v bezvodém dioxanu /35 ml/ a nechá se reagovat dvě hodiny za míchání při teplotě místnosti s ethylkyanoacetátem /1,5 g/ karbanionem, připraveným zpracováním 50 % hydridu sodného /0,8 g/ v bezvodém dimethylformamidu /20 ml/ při teplotě místnosti. Reakční směs se potom zředí ledovou vodou a okyselí se na pH 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se odfiltruje a rozpustí se v ethylacetátu, potom se organický roztok promyje N kyselinou chlorovodíkovou a vodou do neutrální reakce. Odpařením dosucha se získá zbytek, který se čistí přes sloupec oxidu křemičitého za použití směsi chloroform/methanol 80:20 jako elučního činidla. Krystalizací z acetonu se získá 1,2 g ethylesteru 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxopropanová kyselina.

Analogickým způsobem může být připraven ethylester kyseliny 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[3,4-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanové, t.t.176 až 178 °C.

#### Příklad 15

Ethylester kyseliny 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanové /1,2 g/ se nechá reagovat s anilinem /1,1 g/ v xyleny /100 ml/ při teplotě zpětného toku po dobu 48 hodin. Po ochlazení se sraženina odfiltruje a promyje se xylenem, krystalizací ze směsi dichlor-methan/methanol se potom získá 0,7 g 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propa-namidu, t.t. 280 až 282 °C.

Analogickým způsobem mohou být připravena následující sloučeniny:

N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopy-rano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid a  
2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-/4-trifluormethylfenyl/-propanamid.

#### Příklad 16

2-Kyanoacetamid (1,85 g/ se zpracuje s 50% hydridem sodným /1,28 g/ v dimethylformamidu /35 ml/ za míchání se při teplotě místnosti se přidá k tomuto roztoku 1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-karbonylchlorid /6,53 g/, připravený podle příkladu 15, rozpuštěný v dioxanu /35 ml/. Reakční směs se nechá reagovat 2 hodiny, potom se zředí ledovou vodou a okyselí na pH 1 37% kyselinou chlorovodíkovou. Gumovitá sraženina se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje N kyselinou chlorovodíkovou a potom se odpaří dosucha ve vakuu. Zbytek se čistí přes sloupec oxidu křemičitého za použití směsi chloroform/methanol 80:20 jako elučního činidla, získá se 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-



3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. >300 °C, rozkl., NMR /DMSO d<sub>6</sub>/ δ ppm: 4,10 /s/ /2H, -S-CH<sub>2</sub>-/, 6,00-7,00 /šs/ /2H, CONH<sub>2</sub>/, 6,60-7,80 /m/ /9H, protony fenylové/, 9,00 /šs/ /1H, OH/.

Analogicky může být připravena následující sloučenina:

2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl-3-oxo-propanamid.

#### Příklad 17

2-Kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid se rozpustí zpracováním s ekvivalentním množstvím ethoxidu sodného v ethanolu. Roztok se odpaří dosucha a zbytek se zpracuje s isopropyletherem a potom se zfiltruje. Získá se sodná sůl 2-kyano-3-[1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl]-3-oxo-N-fenyl-propanamidu, t.t. >300 °C.

Analogicky je možno připravit sodné sole následujících sloučenin:

2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamidu, t.t. >300 °C,  
N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid, t.t. >290 °C rozkl.

#### Příklad 18

Tablety, každá o hmotnosti 150 mg a obsahu 50 mg účinné substance, mohou být připraveny následujícím způsobem:

složení /pro 10 000 tablet/

2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid	500 g
laktoza	710 g
kukuřičný škrob	238 g
talkový prášek	36 g
stearát hořečnatý	16 g

2-Kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid, laktoza a polovina kukuřičného škrobu se smísí; směs se potom protlačí sítem s otvory 0,5 mm. Kukuřičný škrob /18 g/ se suspenduje v teplé vodě /180 ml/. Výsledná pasta se použije ke granulaci prášku. Granule se suší, rozmělní sítem o velikosti otvorů 1,4 mm, potom se přidá zbylé množství škrobu, talku a stearátu hořečnatého, důkladně se promísí a tabletuje razníkem o průměru 8 mm.

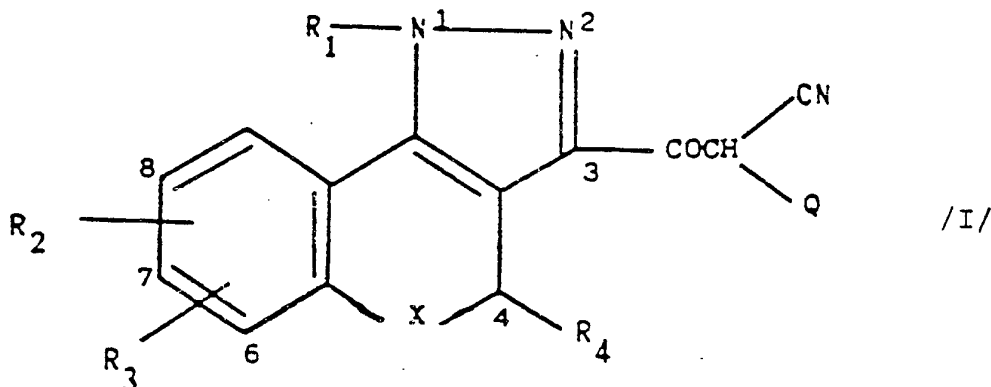
Analogickým způsobem mohou být připraveny tablety mající stejné složení, ale obsahující například jako účinnou látku

některou z následujících sloučenin:

2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-N-/4-fluorfenyl/-3-oxo-propanamid,  
 3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-N-fenyl-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 N-benzyl-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid,  
 N-/3-chlorfenyl/-2-kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-3-oxo-propanamid a  
 N-benzyl-3-/8-chlor-1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl/-2-kyano-3-oxo-propanamid.

### P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Benzopyrano[4,3-c]pyrazolové nebo benzothiopyrano[4,3-c]pyrazolové deriváty obecného vzorce I

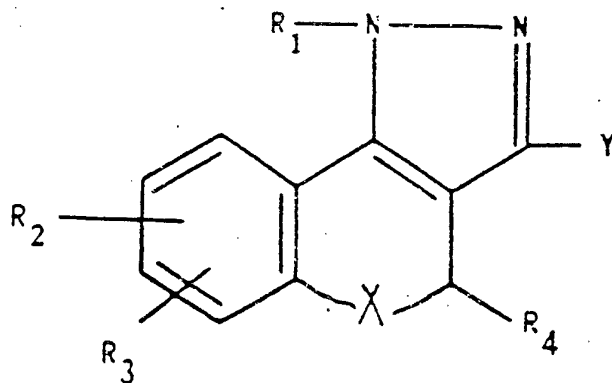


kde

- X znamená atom kyslíku nebo  $-S/O/n-$  skupinu, kde n má hodnotu nula, 1 nebo 2,
- R<sub>1</sub> znamená C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl nebo fenyl, přičemž fenyl je nesubstituovaný nebo substituovaný halogenem, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkylem nebo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxyem,
- R<sub>2</sub> znamená vodík,
- R<sub>3</sub> znamená vodík, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxyl nebo aminoskupinu,

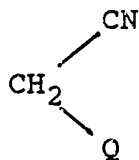
- $R_4$  znamená vodík nebo  $C_1$ - $C_6$ alkyl a
- Q znamená vodík,  $CONH_2$ ,  $C_2$ - $C_7$ alkoxykarbonyl nebo  $-CON/R_aR_b/$  nebo skupinu  $-CSN/HR_b/$ , kde  $R_a$  znamená vodík nebo  $C_1$ - $C_6$ alkyl a  $R_b$  znamená  $C_1$ - $C_6$ alkyl nebo  $-/CH_2/m-R_5$  skupinu, kde m má hodnotu nula nebo 1 a  $R_5$  znamená  $a'/C_5$ - $C_8$ cykloalkyl,
- $b'$  /pyridyl nebo  $c'$  /fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny zahrnující halogen,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_1$ - $C_6$ alkoxyl a nitro, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X znamená  $-S/O/p-$ , kde p znamená nulu nebo 1,  $R_3$  znamená vodík, halogen,  $C_1$ - $C_4$  alkyl nebo  $C_1$ - $C_4$  alkoxy,  $R_4$  znamená vodík nebo  $C_1$ - $C_4$  alkyl, Q znamená vodík,  $-CONH_2$ ,  $C_2$ - $C_5$ alkoxykarbonyl nebo skupinu  $CONR'_aR'_b$  nebo  $CSNHR'_b$ , kde  $R'_a$  znamená vodík nebo  $C_1$ - $C_6$ alkyl a  $R'_b$  znamená  $C_1$ - $C_6$ alkyl nebo skupinu  $-/CH_2/m-R'_5$ , kde m má hodnotu 0 nebo 1 a  $R'_5$  znamená  $C_5$ - $C_8$ cykloalkyl, nesubstituovaný pyridyl nebo fenyl nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří halogen,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ alkyl,  $C_1$ - $C_4$ alkoxy, hydroxy nebo nitroskupina,  $R_1$  a  $R_2$  mají v nároku 1 uvedený význam, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.
3. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X znamená skupinu  $-S/O/n-$ , kde n znamená nulu, 1 nebo 2, Q znamená skupinu  $-CONHR_b$ , kde  $R_b$  a ostatní substituenty mají v nároku 1 uvedený význam, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.
4. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde substituenty mají v nároku 1 uvedený význam s tou výjimkou, že když X znamená skupinu  $-S/O/n-$ , kde n znamená nulu, 1 nebo 2, neznámá Q skupinu  $-CONHR_b$ , kde  $R_b$  má v nároku 1 uvedený význam, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.
5. 2-Kyano-3-/1,4-dihydro-1-fenyl-[1]-benzothiopyrano[4,3-c]pyrazol-3-yl-3-oxo-N-fenyl-propanamid a jeho farmaceuticky přijatelné soli.
6. Způsob přípravy sloučenin nebo jejich solí podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a Q mají v nároku 1 uvedený význam, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



/II/,

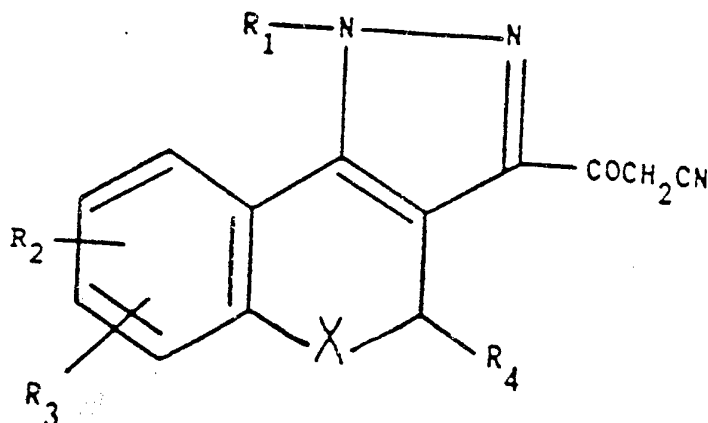
kde X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> mají v nároku 1 uvedený význam a Y znamená karboxylovou skupinu nebo reaktivní derivát karboxylové skupiny, se sloučeninou obecného vzorce III



/III/

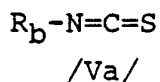
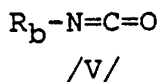
kde Q má v nároku uvedený význam, a je-li to žádoucí, převedou se získané sloučeniny obecného vzorce i na své farmaceuticky přijatelné soli.

7. Způsob přípravy sloučenin nebo jejich solí podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> mají v bodě 1 uvedený význam a Q znamená -CONHR<sub>b</sub> nebo CSNHR<sub>b</sub> skupinu, kde R<sub>b</sub> má v nároku 1 uvedený význam, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



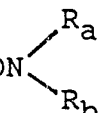
/IV/,

kde X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> mají v nároku 1 uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce V nebo Va

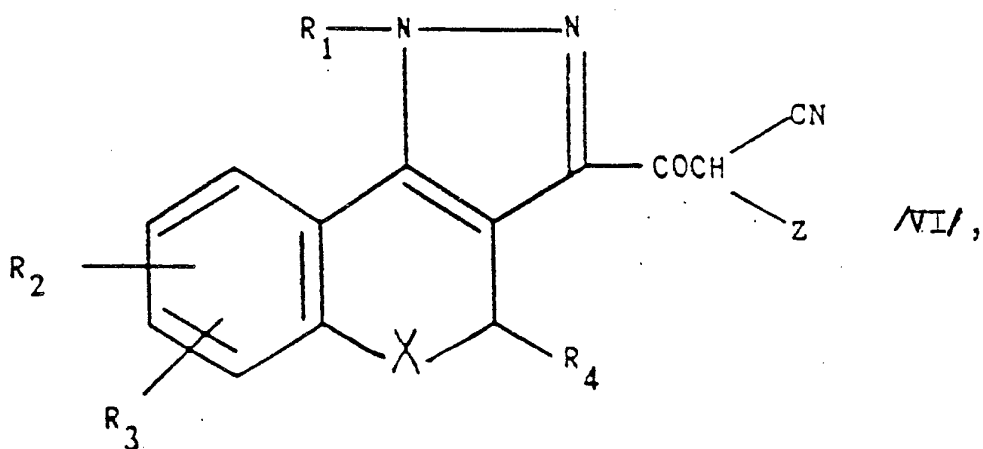


kde  $R_b$  má v nároku 1 uvedený význam,  
a je-li žádoucí, převedou se získané sloučeniny obecného  
vzorce I na své farmaceuticky přijatelné soli.

8. Způsob přípravy sloučenin nebo jejich solí podle nároku 1  
obecného vzorce I, kde  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají v bodě 1

uvedený význam a  $Q$  znamená skupinu-CON  ,

kde  $R_a$  a  $R_b$  mají v nároku 1 uvedený význam, vyznačující se  
tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI



kde  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají shora uvedený význam a  $Z$  znamená  
reaktivní derivát karboxylové skupiny, se sloučeninou obecného  
vzorce VII



kde  $R_a$  a  $R_b$  mají v nároku 1 uvedený význam,  
a je-li to žádoucí, převedou se získané sloučeniny obecného  
vzorce I na své farmaceuticky přijatelné soli.

9. Farmaceutický prostředek s imunomodulační účinností,  
vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu  
obecného vzorce I, kde  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $Q$  mají v nároku 1  
uvedený význam, a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.
10. Farmaceutický prostředek podle bodu 9, vyznačující se tím, že  
jako účinnou složku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, kde  
 $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $Q$  mají v nároku 3 uvedený význam,  
a farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

11. Farmaceutický prostředek podle nároku 9, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, kde X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> a Q mají v bodě 4 uvedený význam, a farmaceuticky vhodný nosič.

---

Konec dokumentu

---