



(12) PATENT

(19) NO

(11) 328708

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 311/70 (2006.01)

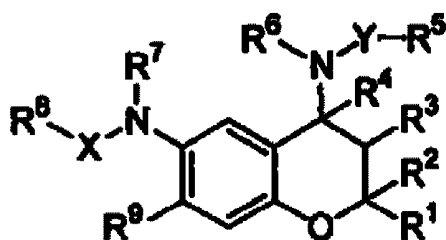
A61P 9/00 (2006.01)

C07D 311/72 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20033561	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.02.14 PCT/JP02/01236
(22)	Inng.dag	2003.08.12	(85)	Videreføringsdag	2003.08.12
(24)	Løpedag	2002.02.14	(30)	Prioritet	2001.02.14, JP, 36293/01
(41)	Alm.tilgj	2003.10.14			
(45)	Meddelt	2010.05.03			
(73)	Innehaver	Nissan Chemical Industries Ltd, 7-1, Kanda-Nishiki-cho 3-chome, Chiyoda-ku, JP-101-0054 TOKYO, Japan			
(72)	Oppfinner	Yoshio Ohara, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Chemical Research LAB, 722-1, Tsuboi-cho, Funabashi-shi, Chiba 274-8507, JP-, Japan Kazuhiro Ohrai, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Chemical Research Laboratories, 722-1, Tsuboi-cho, JP-274-8507 FUNABASHI-SHI, CHIBA, Japan Kazufumi Yanagihara, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Chemical Research LAB, 722-1, Tsuboi-cho, JP-274-8507 FUNABASHI-SHI, CHIBA, Japan Yukihiro Shigeta, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Chemical Research LAB, 722-1, Tsuboi-cho, JP-274-8507 FUNABASHI-SHI, CHIBA, Japan Toru Tsukagoshi, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Chemical Research LAB, 722-1, Tsuboi-cho, JP-274-8507 FUNABASHI-SHI, CHIBA, Japan Toru Yamashita, c/o Nissan Chemical Industries Ltd, Biological Research LAB, 1470, Oaza Shiraoka, Minamisaitama-gun, Saitama 349-0294, JP-, Japan			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	4-Aminobenzopyranderivater			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse vedrører benzopyranderivater med formelen (I)



hvori R^1 og R^2 hver representerer uavhengig en C_{1-6} alkyl- gruppe, osv., R^1 representerer en hydroksylgruppe, osv, R^4 representerer et hydrogenatom, osv, R^6 representerer et hydrogenatom, R^7 representerer et hydrogenatom, osv., X er fraværende eller representerer $X=0$, osv, R^8 representerer et hydrogenatom, en C_{1-6} alkylgruppe, osv., R^9 representerer et hydrogenatom eller en nitrogruppe, når R^9 representerer en nitrogruppe representerer Y en C_{4-8} alkylengruppe, $-(CH_2)_m-CR^{11}R^{12}(CH_2)_n-$ eller $-(CH_2)_o-0-(CH_2)_p-$, R^5 representerer et hydrogenatom, en aminogruppe, en C_{1-6} alkoksylgruppe, en C_{1-6} alkyltiogruppe, en C_{-} , alkylaminogruppe, en C_{1-6} al- koksylkarbonylaminogruppe, osv, eller farmasøytiske akseptable salter deriv. Disse forbindelser er nyttige som et antiarytmisk middel.

Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse vedrører benzopyranderivater som har en forlengelseeffekt på den refraktære periode som brukes ved behandlinger av arytmi hos pattedyr innbefattende mennesker.

Bakgrunnsteknikk

Som benzopyrenderivater har det vært kjent 4-acylaminobenzopyranderivater eksemplifisert ved Cromakalim (japansk patentsøknad, tilgjengelig nr. Sho 58-67683). Disse 4-acylaminobenzopyranderivater eksemplifisert av Cromakalim er kjent for å åpne ATP-sensitive K^+ -kanaler og å være effektive for behandling av hypertensjon og astma, men det har ikke vært nevnt noe om behandlingen av arytmi basert på en forlengelseeffekt av den refraktære perioden.

Nå har konvensjonelle arytmiidler med en forlengelseeffekt på den refraktære perioden som en hovedfunksjon, (slik som klasse 1 legemidler av arytmiiddeklklassifisering ifølge Vaughan Williams, eller d-sotalol som hører til klasse III) svært farlige arytmiinduserende virkninger som kan resultere i plutselig død slik som ventrikkelflimmer (torsades de pointes) basert på utvidelse av ventrikulær-muskel virkningspotensial forbundet med forlengelseeffekten av den refraktære perioden, som blir de terapeutiske problemene. Derved er midler med mindre bieffekter ønsket.

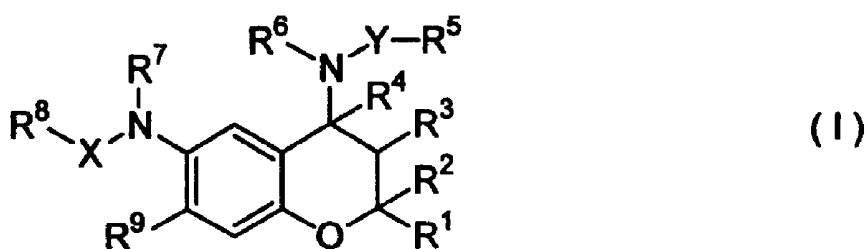
Beskrivelse av oppfinnelsen

Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse har gjort et intensivt søk og en studie av forbindelser med en forlengelseeffekt på den refraktære periode som er mer selektive for atriummuskel enn for ventrikkelmuskel, og funnet at forbindelsen med formel (I) har en forlengelseeffekt på refraktærperioden som er selektiv for atriummuskel uten noen på-

virkning på den refraktære periode, og virkningspotensialt for ventrikkelmuskel.

Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse har ivrig studert benzopyranderivater, og overraskende funnet at forbindelsen med formel (I) har en sterk forlengelseeffekt på refraktærperioden, og at den er nyttig som et arytmimiddel. Foreliggende oppfinnelse har blitt gjort basert på disse funn.

Foreliggende oppfinnelse vedrører et benzopyranderivat med formelen (I)



hvor

- R¹ og R² hver uavhengig representerer en C₁₋₆ alkylgruppe,
 R³ representerer en hydroksylgruppe,
 R⁴ representerer et hydrogenatom,
 R⁶ representerer et hydrogenatom,
 R⁷ representerer et hydrogenatom,
 X er fraværende eller representerer C=O,
 R⁸ representerer et hydrogenatom eller en C₁₋₆ alkylgruppe,
 R⁹ representerer en nitrogruppe,
 Y er en C₄₋₈ alkylengruppe,
 R⁵ representerer et hydrogenatom, en aminogruppe, en C₁₋₆ alkoksygruppe, en C₃₋₈ cykloalkylgruppe, en C₁₋₆ alkyltio-
 gruppe eller en C₁₋₆ alkoksykarbonylaminogruppe;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse har en sterk forlengelseeffekt på den refraktære periode og kan bli brukt som en medisin ved behandling av arytmi.

De respektive substituenten for forbindelsen (I) i henhold til foreliggende oppfinnelse er spesielt konkret illustrert som følger.

Heri betyr "n" normal, "i" betyr iso, "s" betyr andre, "t" betyr tredje, "c" betyr cyklo og "p" betyr para.

Som C₁₋₆ alkylgrupper kan nevnes metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, c-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, c-butyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, i-pentyl, neopentyl, 2,2-dimetylpropyl, c-pentyl, 1-heksyl, 2-heksyl, 3-heksyl, 1-metyl-n-pentyl, 1,1,2-trimetyl-n-propyl, 1,2,2-trimetyl-n-propyl, 3,3-dimetyl-n-butyl og c-heksyl, osv. Fortrinnsvis kan de nevnes metyl, etyl, n-propyl, i-propyl og n-butyl.

Som C₁₋₆ alkoksygrupper kan nevnes metoksy, etoksy, n-propoksy, i-propoksy, n-butoksy, i-butoksy, s-butoksy, t-butoksy, 1-pentyloksy, 3-pentyloksy, i-pentyloksy, neopentyloksy, 2,2-dimetylpropoksy, 1-heksyloksy, 2-heksyloksy, 3-heksyloksy, 1-metyl-n-pentyloksy, 1,1,2-trimetyl-n-propoksy, 1,2,2-trimetyl-n-propoksy og 3,3-dimetyl-n-butoksy, osv. Fortrinnsvis kan nevnes metoksy, etoksy, n-propoksy og i-propoksy.

Som C₄₋₈ alkylengrupper kan nevnes butylen, pentylen, heksylen, heptylen og oktylen, osv. Fortrinnsvis kan nevnes pentylen.

Som C₃₋₈ cykloalkylgrupper kan nevnes c-propyl, c-butyl, c-pentyl, c-heksyl, c-heptyl og c-oktyl, osv. Fortrinnsvis kan nevnes c-propyl, c-butyl og c-heksyl.

Som C₁₋₆ alkyltiogrupper kan nevnes metyltio, etyltio, n-propyltio, i-propyltio, c-propyltio, n-butyltio, i-butyltio, s-butyltio, t-butyltio, c-butyltio, 1-pentyltio, 2-pentyltio, 3-pentyltio, i-pentyltio, neopentyltio, t-pentyltio, c-pentyltio, 1-heksyltio, 2-heksyltio, 3-heksyltio, c-heksyltio, 1-metyl-n-pentyltio, 1,1,2-trimetyl-n-propyltio, 1,2,2-trimetyl-n-propyltio og 3,3-dimetyl-n-butyltio, osv. Fortrinnsvis kan nevnes metyltio, etyltio, n-propyltio, i-propyltio og n-butyltio.

10 Som C₁₋₆ alkoksykarbonylaminogrupper kan det nevnes metoksykarbonylamino, etoksykarbonylamino, n-propoksykarbonylamino, i-propoksykarbonylamino, n-butoksykarbonylamino, i-butoksykarbonylamino, s-butoksykarbonylamino, t-butoksykarbonylamino, 15 1-pentylloksykarbonylamino, 2-pentylloksykarbonylamino, 3-pentylloksykarbonylamino, i-pentylloksykarbonylamino, neopentylloksykarbonylamino, t-pentylloksykarbonylamino, 1-heksylloksykarbonylamino, 2-heksylloksykarbonylamino, osv. Fortrinnsvis kan det nevnes metoksykarbonylamino, etoksykarbonylamino, n-propoksykarbonylamino, i-propoksykarbonylamino, n-butoksykarbonylamino, i-butoksykarbonylamino, s-butoksykarbonylamino og 20 t-butoksykarbonylamino.

Som foretrukne forbindelser anvendt i foreliggende oppfinnelse kan de følgende forbindelser bli nevnt.

(1) Benzopyranderivatet med formelen (I) eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R¹ og R² representerer en metylgruppe, R³ representerer en hydroksylgruppe og R⁴ representerer et hydrogenatom.

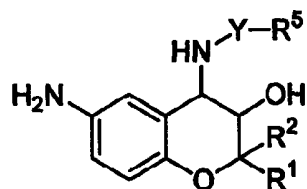
30 (2) Benzopyranderivat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav i henhold til tidligere nevnt (1), hvori X representerer C=O, R⁷ representerer et hydrogenatom og R⁸ representerer en metylgruppe.

(3) Benzopyranderivatet eller det farmasøytisk akseptable saltet derav i henhold til tidligere nevnt (1), hvori X er fraværende og R⁷ og R⁸ representerer et hydrogenatom.

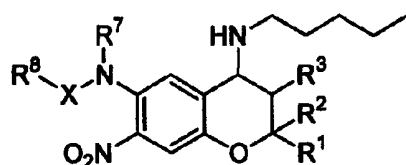
5 (4) Benzopyranderivatet eller det farmasøytisk akseptable saltet derav i henhold til tidligere nevnt (2), hvori R⁹ representerer en nitrogruppe.

(5) Benzopyranderivatet eller det farmasøytisk akseptable saltet derav i henhold til tidligere nevnt (3), hvori R⁹ representerer en nitrogruppe.

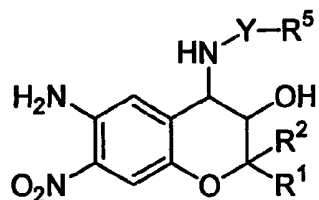
10 Konkrete eksempler på forbindelsene som kan brukes i foreliggende oppfinnelse er vist som følger. Heri betyr "Me" en metylgruppe, "Et" betyr en etylgruppe, "Pr" betyr en propylgruppe, "Bu" betyr en butylgruppe, "Pen" betyr en pentylgruppe, "Hex" betyr en heksylgruppe, "Ac" betyr en
15 acetylgruppe (COCH)₃, "Ph" betyr en fenylgruppe, "n" betyr normal, "i" betyr iso, "t" betyr tertiær og "c" betyr cyklo.



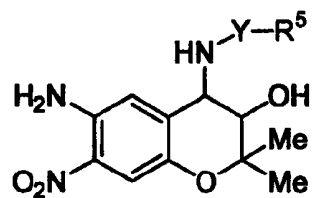
R ¹	R ²	Y	R ⁵
H	H	(CH ₂) ₃	NH ₂
Me	Me	(CH ₂) ₅	NHMe
Me	Me	(CH ₂) ₅	CO ₂ H
Me	Me	(CH ₂) ₅	NMe ₂
Me	Me	(CH ₂) ₆	COMe
Me	Me	(CH ₂) ₃	CONH ₂
Me	Me	(CH ₂) ₃	CO ₂ Et
Me	Me	(CH ₂) ₄	CONHMe
Me	Me	(CH ₂) ₅	NH ₂
Me	Me	(CH ₂) ₆	NH ₂
Me	Me	(CH ₂) ₄	COEt
Me	Me	(CH ₂) ₄	CO ₂ Me
Me	Me	(CH ₂) ₅	CO ₂ Me
Me	Me	(CH ₂)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



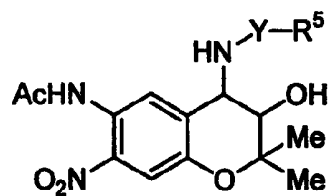
R ¹	R ²	R ³	R ⁷	X	R ⁸
H	H	OH	H	—	H
Me	Me	OH	H	—	Me
Me	Me	OH	H	C=O	H
Me	Me	OH	H	C=O	Me
Me	Me	OH	H	C=O	Et
Me	Me	OH	H	C=O	n-Pr
Me	Me	OH	H	C=O	i-Pr
Me	Me	OH	H	C=O	n-Bu
Me	Me	OH	H	C=O	i-Bu
Me	Me	OH	H	C=O	t-Bu
Me	Me	OH	H	C=O	n-Pen
Me	Me	OH	H	SO ₂	n-Hex
Me	Me	OH	H	SO ₂	Me
Me	Me	OCOMe	H	SO ₂	c-Pen
Me	Me	OCOEt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



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



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



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

Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse har asymmetriske karbonatomer i 3- og 4-posisjon, slik at optiske isomere derav basert på de asymmetriske karbonatomene er til stede, som kan brukes i anvendelsen av foreliggende oppfinnelse på samme måte som racemat. Videre kan en cis- og transisomer basert på konfigurasjonen ved 3- og 4-posisjonen inkluderes, men transisomeren er foretrukket.

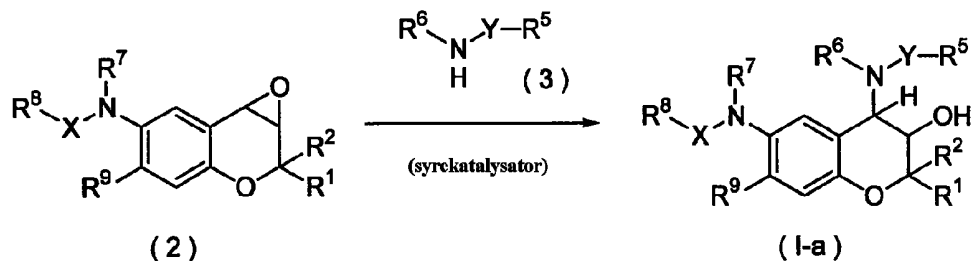
Videre, når forbindelsen kan danne deres salter, kan de farmasøytiske akseptable saltene derav også anvendes som aktive ingredienser.

Som farmasøytisk akseptable salter kan det nevnes hydroklorider, hydrobromider, sulfater, metansulfonater, acetater, benzoater, tartrater, fosfater, laktater, maleater, fumarater, malater, glukonater og salisylater, osv. Fortrinnsvis kan det nevnes hydroklorider, metansulfonater og maleater.

Derved er fremstillingsmetoden av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse illustrert.

Av forbindelsen med generell formel (I) kan de hvor R^4 representerer et hydrogenatom og R^3 representerer en hydroksylgruppe, som er forbindelsen med formel (Ia), oppnås ved å reagere en forbindelse med den generelle formel (2) med en forbindelse (3) i et inert løsningsmiddel, som vist i det følgende reaksjonsskjema.

Forbindelsen med den generelle formel (2) kan syntetiseres i henhold til kjente metoder (metoder beskrevet i J.M. Evans et al., J.Med.Chem. 1984, 27, 1127; J.Med.Chem. 1966, 29, 2194; J.T. North et al., J.Org.Chem. 1995, 60, 3397; samt japansk patentsøknad tilgjengelig nr. Sho 56-57785, japansk patentsøknad tilgjengelig nr. Sho 56-57786, japansk patentsøknad tilgjengelig nr. Sho 58-188880, japansk patentsøknad tilgjengelig nr. Hei 2-141, japansk patentsøknad tilgjengelig nr. Hei 10-87650 og japansk patentsøknad tilgjengelig nr. 11-209366, osv.)



Som løsningsmidler benyttet i reaksjonsforbindelsen med den generelle formel (2) med forbindelsen (3) kan følgende nevnes.

Det kan nevnes løsningsmidler av typen svoveloksid, eksemplifisert ved dimetylsvoveloksid; løsningsmidler av typen amid, eksemplifisert ved dimetylformamid og dimetylacetamid; løsningsmidler av typen eter, eksemplifisert ved etyleter, dimetoksyetan og tetrahydrofuran; løsningsmidler av typen halogen, eksemplifisert ved diklormetan, kloroform og dikloretan; løsningsmidler av typen nitril, eksemplifisert ved acetonitril og propionitril; løsningsmidler av typen aromatiske hydrokarboner, eksemplifisert ved benzen og toluen; løsningsmidler av typen hydrokarbon, eksemplifisert ved heksan og heptan; og løsningsmidler av typen estre, eksemplifisert ved etylacetat. Videre kan reaksjonen bli utført i fravær av et løsningsmiddel. Fortrinnsvis er løsningsmidler av typen eter og nitril å foretrekke.

Reaksjonstemperaturen er generell fra -80°C til tilbakestrømstemperaturen av reaksjonsløsningsmidlet, fortrinnsvis fra -10°C til 100°C .

Molarforholdet til reaksjonsmaterialet ligger innenfor området 0,5-20,0, fortrinnsvis 1,0-10,0, for forbindelsen (3)/forbindelsen (2).

En syrekatalysator kan anvendes i reaksjonen.

Med hensyn til syrekatalysatorer som blir brukt kan det nevnes uorganiske syrer eksemplifisert ved hydroklorisyre og svovelsyre, og Lewis-syrer eksemplifisert ved aluminiumklorid, titantetraklorid, bortrifluordietyleterkompleks, perklorsyre, litiumperklorat, litiumbrom og ytterbiumtrifluormetansulfonat, osv. Fortrinnsvis kan det nevnes litiumbrom, perklorsyre og litiumperklorat.

Blant forbindelsene med den generelle formel (I), andre enn forbindelsene med formel (1-a) (forbindelsene hvor R^3 og R^4 sammen danner en binding, og forbindelsene hvor R^4 representerer et hydrogenatom og R^3 representerer en C_{1-6} alkylkarbonyloksygruppe) kan fremstilles etter fremgangsmåter lignende de beskrevet i japansk patentsøknad tilgjengelig nr. 52-91866 og japansk patentsøknad tilgjengelig nr. Hei 10-87650, osv.

Synteser av optisk aktive forbindelser av forbindelsene med den generelle formel (I) kan oppnås ved å utnytte optiske oppløsningsmetoder (japansk patentsøknad tilgjengelig nr. Hei 3-141286, US patent nr. 5.097.037 og europeisk patent nr. 409.165). Videre kan synteser av optisk aktive forbindelser med den generelle formel (2) oppnås ved å utnytte asymmetriske syntesemetoder (japansk nasjonal publikasjon nr. Hei 5-507645, japansk patentsøknad tilgjengelig nr. Hei 5-301878, japansk patentsøknad tilgjengelig nr. Hei 7-285983, europeisk patentsøknad tilgjengelig nr. 535.377 og US patent nr. 5.420.314.

Som beskrevet over har oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse funnet at forbindelsen med formel (I) har en sterk forlengelseeffekt på den refraktære periode. Forlengelseeffekten på den refraktære periode er en av funksjonene til den anti-arytmiske virkemåte og er en viktig indikator som kan ekstrapoleres til effektivitet for klinisk arytmisk. Konvensjonelle antiarytmiske midler med en forlengelseeffekt på den refraktære perioden som hovedfunksjon (slik som d-sotalol som hører til klasse III av antiarytmimiddel-

klassifikasjonen ifølge Vaughan Williams) har svært farlige arytmiinduserende virkninger som kan resultere i plutselig død slik som ventrikkelflimmer (torsades de pointes) basert på utvidelse av ventrikulærmuskel-virkningspotentsiale

5 forbundet med forlengelseeffekten på den refraktære periode, som blir de terapeutiske problemene for arytmi basert på atrium (slik som supraventrikulær tachykardia, atrial flimring og atrial fibrilasjon). For å løse disse problemene har oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse utført søk

10 og studie av forbindelser med forlengelseeffekt på den refraktære periode som er mer selektiv for atriummuskelen enn for ventrikulærmuskelen, og funnet at forbindelsen med formel (I) har forlengelseeffekten av den refraktære periode selektiv for atriummuskelen uten noen påvirkning på

15 den refraktære periode og virkningspotensial av ventrikulærmuskelen. Forskjellen mellom funnet til oppfinnerne og foreliggende oppfinnelse og de kjente teknikker er å tilveiebringe forlengelseeffekten på den refraktære periode selektivt for atriummuskel til disse forbindelsesgrupper, som er vist ved de følgende fakta; det er

20 ingen påvirkning på virkningspotensialet som forlenger perioden til fjernet ventrikulærmuskel, og det er ingen påvirkning på elektrokardiogram QT av bedøvede dyr. Ut fra det ovennevnte har forbindelsen av den foreliggende

25 oppfinnelse ingen arytmiinduserende virkning i ventrikulærmuskelen, og kan derved tilveiebringe muligheter for et bidrag til mer sikre anvendelser for arytmi basert på atriummuskel enn kjente teknikker. Denne teknikken er

30 nyttig for terapeutisk eller preventiv anvendelse som anti-atrial fibrilasjonsmidler, anti-atrial flimmermidler og anti-atrial tachykardiamidler forbundet med paroksysmal, kronisk, preoperativ, interoperativ eller postoperativ atrialarytmi, hindring av fortsettelse til embolus basert på atrial arytmi, hindring av fortsettelse til ventrikulær

35 arytmi eller tachykardia som oppstår fra atrial arytmi eller tachykardia, og hindring av forverret livsprognose basert på den hindrende virkning for atrial arytmi eller

tachykardia som kan fortsette til ventrikulær arytmi eller tachykardia.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning eller veterinærfarmasøytisk sammensetning inneholdende en forbindelse med den generelle formel (I) i en effektiv mengde for disse behandlingene.

Som administreringsformer av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, kan det nevnes parenteral administrasjoner ved hjelp av injeksjoner (subkutan, intravenøs, intramuskulær og intraperitoneale injeksjoner), salver, suppositorier og aerosol, og orale administrasjoner ved hjelp av tabletter, kapsler, granulater, piller, siruper, løsninger og emulsjoner og suspensjoner, etc.

De ovennevnte farmasøytiske eller veterinære farmasøytiske sammensetninger inneholder forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelsen i en mengde på omtrent 0,01 - 99,5 %, fortrinnsvis omtrent 0,1 - 30 % av den totale sammensetningsvekten. I tillegg til forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse eller sammensetningen inneholdende forbindelsen, kan andre farmasøytiske eller veterinærfarmasøytiske aktive forbindelser være inneholdt. Videre kan disse sammensetninger inneholde en flerhet av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

En klinisk administrasjonsmengde av forbindelsen av foreliggende oppfinnelse varierer av alder, vekt og følsomhet hos pasienten, grad av tilstand, etc. og en effektiv administrasjonsmengde er generelt omtrent 0,003-1,5 g, fortrinnsvis 0,01-0,6 g, per dag for voksne. Dersom nødvendig, derimot, kan mengder utenom de ovennevnte områder anvendes.

Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er formulert for administrasjon ved konvensjonelle farmasøytiske måter.

Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse uttrykkes for administrasjon på konvensjonelle farmasøytiske måter.

Det vil si at tabletter, kapsler, granuler og piller for oral administrasjon fremstilles ved bruk av eksipienter slik som sukrose, laktose, glukose, stivelse og mannitol, tragakant, metylcellulose og polyvinylpyrrolidon; disintegranter slik som stivelse, karboksymetylcellulose eller dets kalsiumsalt, mikrokrystallinsk cellulose og polyetylenglykol; smøremidler slik som talkum, magnesium eller kalsiumstearat og silika; smørende midler slik som natriumlaurat og glyserol, osv.

Injeksjoner, løsningsmidler, emulsjoner, suspensjoner, siruper og aerosoler fremstilles ved anvendelse av løsningsmidler for de aktive forbindelsene slik som vann, etylalkohol, isopropylalkohol, propylenglykol, 1,3-butylenglykol og polyetylenglykol; surfaktanter så som sorbitan fettsyreester, polyoksyetylsorbitan fettsyreester, polyoksyetylen fettsyreester, polyoksyetyleneter av hydrogenert lakserolje og lecitin; suspenderende midler så som karboksymetylnatriumsalt, cellulosederivater så som metylcellulose, tragakant og naturlige gummier så som gummi arabicum; og konserveres så som p-hydroksybenzosyreestere, benzalkoniumklorid og sorbinsyresalter, osv..

For salver som er transdermale benyttes adsorberende farmasøytiske midler, for eksempel hvit vaselin, flytende parafin, høyere alkoholer, Macrogolsalver, hydrofile salver og vandige geltype baser, etc..

Suppositorier fremstilles ved å anvende for eksempel kakao-fett, polyetylenglykol, lanolin, fettsyretriglyserid, kokosnøttolje og Polysorbat, etc..

Beste utførelsesform for oppfinnelsen

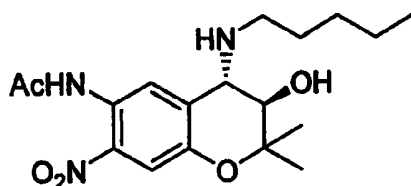
Foreliggende oppfinnelse er illustrert i detalj ved eksemplene som følger.

I de følgende eksemplene betyr "Boc" her en t-butoksykarbonylgruppe.

[Synteseeksempler]

Synteseeksempel 1

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



10 Til en løsning på 1,0 g (3,59 mmol) av (+)-(3R*,4R*)-6-acetamid-3,4-epoksi-3,4-dihydro-2,2-dimetyl-7-nitro-2H-1-benzopyran (over 99 % ee) og litiumperklorat (1,53 g, 14,36 mmol) i acetonitril (10 mL), ble n-pentylamin (0,942 mL, 7,18 mmol) tilsatt ved romtemperatur og omrørt ved 65 °C i
 15 3 timer. Etter tilsetning av en vandig mettet natriumbikarbonatløsning og en ekstraksjon med etylacetat, ble den vasket med en vandig mettet natriumkloridløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. En rensing på silikagel kolonnekromatografi (Hex/AcOEt = 1/2) ble utført for å oppnå
 20 den tiltenkte massen på 60 % utbytte.

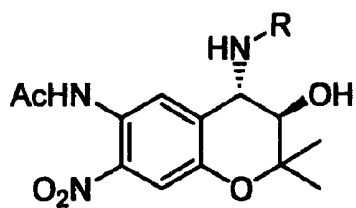
Gul amorf substans.

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

8,68 (s, 1H), 10,02 (s, 1H).

MS(EI) m/z; 365 [M]⁺, 308, 293 (bp).

De følgende forbindelsene ble oppnådd på lignende måter (synteseeksempler 2 - 7).



Synteseeksempel nr.	R
2	
3	
4	
5	
6	
7	

Synteseeksempel 2

56 % utbytte.

Gul amorf substans.

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1,21(s, 3H), 1,52(s, 3H), 1,70(s, 2H), 1,79
5 (kvint, J=6,1Hz, 2H), 2,26(s, 3H), 2,70-2,85(m, 2H),
3,36(s, 3H), 3,54(t, J=5,8Hz, 2H), 3,58(d, J=10,3Hz, 1H),
3,71(d, J=10,3Hz, 1H), 7,62(s, 1H), 8,68(s, 1H), 10,00(s,
1H).

MS(EI)m/z; 367[M]⁺, 297 (bp).

10 Synteseeksempel 3

23 % utbytte.

Gul oljesubstans.

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1,22(s, 3H), 1,53(s, 3H), 1,62(s, 2H),
1,83(kvint, J=6,8Hz, 2H), 2,10(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,63(t,
15 J=7,0Hz, 2H), 2,68-2,86(m, 2H), 3,60(d, J=10,2Hz, 1H),
3,72(d, J=10,2, 1H), 7,63(s, 1H), 8,70(s, 1H), 10,01(s,
1H).

MS(EI)m/z; 383[M]⁺, 220 (bp).

Synteseeksempel 4

20 93 % utbytte.

Rød oljesubstans.

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0,92(t, J=7,2Hz, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,33-
1,60(m, 4H), 1,52(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,56-2,72(m, 2H),
3,56(d, J=10,2Hz, 1H), 3,71(d, J=10,2Hz, 1H), 7,63(s, 1H),
25 8,68(s, 1H).

MS(EI)m/z; 353[M]⁺, 263, 222 (bp).

Synteseeksempel 5

96 % utbytte.

Rød amorf substans.

30 ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 0,89(s, 9H), 1,212(s, 3H), 1,46(t, J=8,1Hz,

2H), 1,53 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,53-2,72 (m, 2H), 3,69 (d, J=10,2Hz, 1H), 3,71 (d, J=10,2Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,02 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 379 [M]⁺, 260, 146 (bp).

5 Synteseeksempel 6

89 % utbytte.

Gult krystall.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,85-1,90 (m, 13H), 1,18 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 4,05 (d, J=8,8Hz, 1H), 4,59 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,77 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 405 [M]⁺, 335, 292 (bp).

Synteseeksempel 7

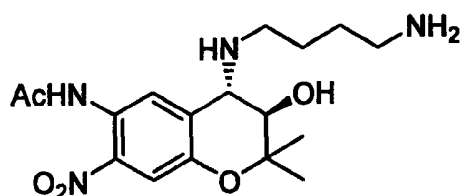
98 % utbytte.

15 Rød oljesubstans

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,21 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,58-2,71 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 2H), 3,60 (d, J=10,1Hz, 1H), 3,73 (d, J=10,1Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 466 [M]⁺, 394, 277, 70 (bp).

Synteseeksempel 8



Til en forbindelse fra synteseeksempel 7 (500 mg, 1,18 mmol) ble et hydrogenklorid - dioksan (4 mol/L) løsning (1,18 mL, 4,72 mmol) tilsatt under isavkjøling, omrørt i 30 minutter, deretter oppvarmet til romtemperatur og igjen om-

rørt i 30 minutter. Et vandig natriumhydroksid (1 mol/L) ble tilsatt til denne, en ekstraksjon ble utført med kloroform, en organisk fase ble vasket en gang med en vannfri mettet natriumkloridløsning og tørket over vandig magnesiumsulfat. En oppløsning ble destillert vekk for å oppnå den tiltenkte substansen på 100 % utbytte.

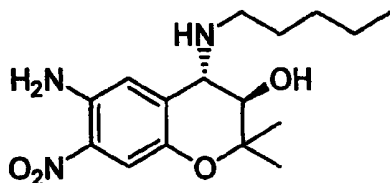
Gult faststoff.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,19(s, 3H), 1,50(s, 3H), 1,55-1,67(m, 4H), 2,26(s, 3H), 2,58-2,70(m, 2H), 3,14(brs, 4H), 3,64(d, J=10,2Hz, 1H), 3,75(d, J=10,2Hz, 1H), 7,61(s, 1H), 8,65(s, 1H), 10,02(s, 1H).

MS(EI)m/z; 394[M]⁺, 350 (bp).

Synteseeksempel 9

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



Til etanoloppløsningen (11 mL) fra forbindelsen i synteseeksempel 1 (550 mg, 1,51 mmol) ble en 35 % hydroklorosyre (1,1 mL) tilsatt ved romtemperatur og reflux i 12 timer. En vandig mettet natriumbikarbonatoppløsning ble tilsatt hertil, en ekstraksjon ble utført med etylacetat, en organisk fase ble vasket en gang med en vandig mettet natriumkloridoppløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter å ha destillert vekk oppløsningen ble residuet renset på silikagel kolonnekromatografi (Hex/AcOEt=1/1) for å oppnå den tiltenkte substansen på 75 % utbytte.

Rød amorf substans.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0,91(t, J=8,1Hz, 3H), 1,19(s, 3H), 1,25-1,35(m, 4H), 1,34(s, 3H), 1,50-1,80(m, 4H), 2,48-2,75(m, 2H), 3,58-3,65(m, 2H), 5,70(s, 2H), 6,81(s, 1H), 7,59(s,

1H).

MS(EI)m/z; 323[M]⁺, 252 (bp).

[Fremstillingseksempler]

Fremstillingseksempel 1

5	Tablett:	
	forbindelse i henhold til oppfinnelsen	10 g
	laktose	260 g
	mikrokrystallinsk cellulose	600 g
	maisstivelse	350 g
10	hydroksypropylcellulose	100 g
	CMC-Ca	150 g
	<u>magnesiumstearat</u>	<u>30 g</u>
	totalt	1500 g

De ovennevnte ingredienser ble blandet etter en konvensjonell metode og deretter ble 10000 sukkerbelagte tabletter hver inneholdende 1 mg av den aktive ingrediensen per tablett fremstilt.

Fremstillingseksempel 2

Kapsel:

20	forbindelse i henhold til oppfinnelsen	10 g
	laktose	440 g
	mikrokrystallinsk cellulose	1000 g
	<u>magnesiumstearat</u>	<u>50 g</u>
	totalt	1500 g

De ovennevnte ingredienser ble blandet etter en konvensjonell metode og deretter fylt i gelatinkapsler for å fremstille 10000 kapsler hver inneholdende 1 mg av den aktive ingrediensen per kapsel.

Fremstillingseksempel 3

Myk kapsel:

	forbindelse i henhold til oppfinnelsen	10 g
	PEG 400	479 g
5	mettet fettsyretriglyserid	1500 g
	peppermynteolje	1 g
	<u>Polysorbat 80</u>	<u>10 g</u>
	totalt	2000 g

De ovennevnte ingrediensene ble blandet etter en konvensjonell metode og deretter fylt i Nr.3 myke gelatinkapsler for å fremstille 10000 myke kapsler hver inneholdende 1 mg av den aktive ingrediensen per kapsel.

Fremstillingseksempel 4

Salve:

15	forbindelse i henhold til oppfinnelsen	1,0 g
	flytende parafin	10,0 g
	cetanol	20,0 g
	hvit vaselin	68,4 g
	etylparaben	0,1 g
20	<u>l-mentol</u>	<u>0,5 g</u>
	totalt	100 g

De ovennevnte ingrediensene ble blandet etter en konvensjonell metode for å oppnå 1 % salve.

Fremstillingseksempel 5

25 Stikkpille:

	forbindelse i henhold til oppfinnelsen	1 g
	Witepsol H15*	478 g
	Witepsol W35*	520 g
	<u>Polysorbat 80</u>	<u>1 g</u>
30	totalt	1000 g

(* varemerke på forbindelser av typen triglyserid)

De ovennevnte ingredienser ble smelteblandet etter en konvensjonell metode, helt over i stikkpillebeholdere og avkjølt til fast form, for derved å gi 1000 stikkpiller (1 g) hver inneholdende 1 mg av den aktive ingrediensen per stikkpille.

Fremstillingseksempel 6

Injeksjon:

forbindelse i henhold til oppfinnelsen	1 mg
10 destillert vann for injeksjon	5 mL

Den brukes ved å løse opp når anvendt.

[Farmakologisk prøveeksempel]

Virkinger på den effektive refraktære perioden.

Fremgangsmåte

15 Beagler ble bedøvet med pentobarbitalnatrium og, under kunstig ventilert tilstand, ble toraktomi utført langs medianen og perikardium ble kuttet åpen for å eksponere hjertet. ECG ble registrert under bipolare elektroder festet til overflaten av den høyre atriale frie vegg, høyre
20 atriale atrium og høyre ventrikulære frie vegg. Vagalnerve-
vene ble stimulert anvendende en elektrisk stimuleringsan-
ordning via Nikronledninger innsatt i de bilaterale vagal-
nervene i halsen. Betingelsene for elektrisk stimulering
av vagalnervene ble satt slik at RR-intervallene på ECG ble
25 forlenget med omtrent 100 msek sammenlignet med de før sti-
muleringen startet.

Elektrisk strøm dobbelt så sterk som terskelen ble anvendt for den elektriske stimuleringen av hjertet, og prematurstimulering S2 ble påført etter å ha gitt 10 serie-S1-
30 stimuleringer ved basestimulasjonssykluslengden. For å bestemme den effektive refraktære periode, ble S1-S2-inter-

valler redusert med 2 msek., og den effektive refraktærperioden ble definert som punktet ved hvilke responser til prematurstimulasjon S2 ble mistet.

5 For evaluering av legemiddeleffekter ble de atriale og ventrikulære effektive refraktære perioder bestemt før legemiddeladministrasjon, deretter ble hver forbindelse administrert intravenøst ved dose på 0,3 mg/kg, og de atriale og ventrikulære effektive refraktære perioder ble bestemt fra 5 minutter etter administrasjonen.

10 Resultatene ble vist som forlenget tid i de atriale og ventrikulære effektive refraktære perioder, dvs. [effektiv refraktær periode etter administrasjon] - [effektiv refraktær periode før administrasjon] (msek).

Tabell 1:

Forbindelse (Synteseeksempel nr.)	forlengelsestid i effektiv refraktær periode (msek)	
	Atrium	Ventrikkel
1	40	5
6	23	0
9	27	3

15

Resultater

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viste en forlengelseeffekt på den effektive refraktære periode selektiv for atrium.

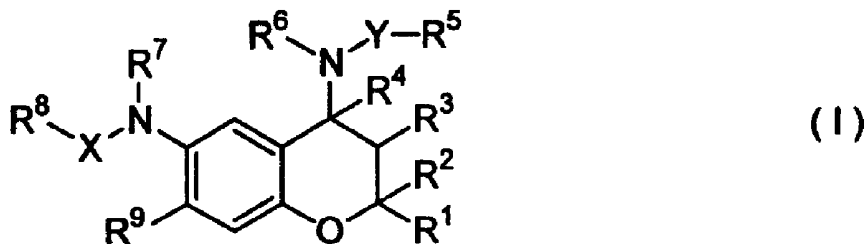
20 Effekt av oppfinnelsen

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse utviser forlenget effekt på den effektive refraktære periode selektiv for atrium, og kan derved anvendes som anti-atrial fibrillasjonsmiddel og et supraventrikulært arytmi middel, og er
25 nyttig som farmasøytisk middel. Fordi forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse har liten påvirkning på

ventrikkel, kan de bidra til sikker behandling av overnevnte arytmitilstander.

PATENTKRAV

1. Benzopyranderivat med formelen (I)



hvor

- R¹ og R² hver uafhængig repræsenterer en C₁₋₆ alkylgruppe,
 5 R³ repræsenterer en hydroksylgruppe,
 R⁴ repræsenterer et hydrogenatom,
 R⁶ repræsenterer et hydrogenatom,
 R⁷ repræsenterer et hydrogenatom,
 X er fraværende eller repræsenterer C=O,
 10 R⁸ repræsenterer et hydrogenatom eller en C₁₋₆ alkylgruppe,
 R⁹ repræsenterer en nitrogruppe,
 Y er en C₄₋₈ alkylengruppe,
 R⁵ repræsenterer et hydrogenatom, en aminogruppe, en C₁₋₆
 alkoksygruppe, en C₃₋₈ cykloalkylgruppe, en C₁₋₆ alkyltio-
 15 gruppe eller en C₁₋₆ alkoksykarbonylaminogruppe;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Benzopyranderivat eller et farmasøytisk akseptabelt
 salt derav ifølge krav 1, hvori R¹ og R² repræsenterer en
 metylgruppe, R³ repræsenterer en hydroksylgruppe og R⁴
 20 repræsenterer et hydrogenatom.

3. Benzopyranderivat eller et farmasøytisk akseptabelt
 salt derav ifølge krav 2, hvori X repræsenterer C=O, R⁷
 repræsenterer et hydrogenatom og R⁸ repræsenterer en metyl-
 gruppe.

4. Benzopyranderivat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 2, hvori X er fraværende og R⁷ og R⁸ representerer et hydrogenatom.
- 5 5. Benzopyranderivat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 3, hvori R⁹ representerer en nitrogruppe.
6. Benzopyranderivat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 4, hvori R⁹ representerer en nitrogruppe.
- 10 7. Legemiddel, karakterisert ved at det omfatter et benzopyranderivat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 som en aktiv ingrediens.
- 15 8. Legemiddel for behandling av arytmi, karakterisert ved at det omfatter et benzopyranderivat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 som en aktiv ingrediens.