

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

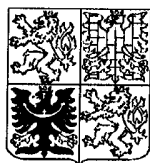
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3508-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02. 11. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.11.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/19748469**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**
(Věstník č. 5/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 311/68
C 07 D 417/12
C 07 D 419/12
C 07 D 405/12
C 07 D 409/12
A 61 K 31/35

(71) Přihlášovatel:

HOECHST MARION ROUSSEL
DEUTSCHLAND GMBH, Frankfurt am Main,
DE;

(72) Původce:

Brendel Joachim dr., Bad Vilbel, DE;
Gerlach Uwe dr., Hattersheim, DE;
Lang Hans Jochen dr., Hofheim, DE;
Weidmann Klaus dr., Kronberg, DE;

(74) Zástupce:

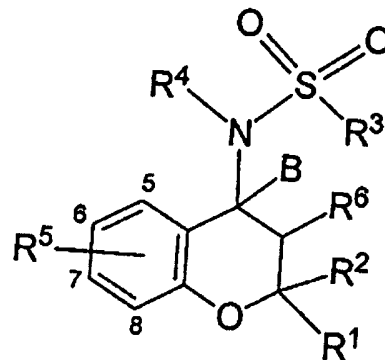
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Benzopyranové deriváty substituované
sulfonamidovou skupinou, způsob jejich
přípravy, jejich použití jako léčiv
a farmaceutické prostředky je obsahující**

(57) Anotace:

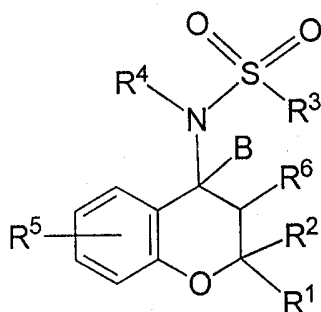
Sloučeniny vzorce I, kde substituenty mají specifický význam, jsou vynikající účinné látky pro přípravu prostředků pro profylaxi a terapii chorob srdečního oběhu, zejména arytmií, pro léčbu vředové choroby žaludku a trávicího traktu, nebo pro léčbu průjemových onemocnění.



Benzopyranové deriváty substituované sulfonamidovou skupinou, způsob jejich přípravy, jejich použití jako léčiv a farmaceutické prostředky je obsahující

Oblast techniky

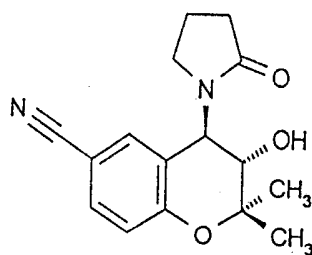
Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a B mají níže uvedený význam, jejich přípravy a použití, zejména v léčivech. Sloučeniny podle vynálezu působí na draslíkový kanál nebo na I_{Ks} -kanál, otevřený cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP) a hodí se výborně jako účinné složky léčiv, například pro profylaxi a léčbu srdečních oběhových chorob, zvláště arytmií, pro léčbu žaludečních a střevních vředů, nebo pro léčbu průjemových onemocnění.

Dosavadní stav techniky

V posledních letech byly v oblasti chemie léčiv intenzivně studovány deriváty 4-acylaminochromanu. Nejdůležitějším zástupcem této skupiny derivátů je Cromakalim vzorce A (J. Med. Chem. 1986, 29, 2194).



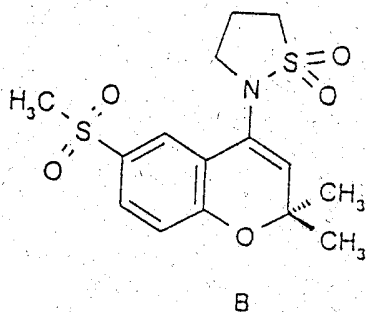
A

Cromakalim a jiné příbuzné 4-acylaminochromanové deriváty jsou sloučeniny, které mají relaxační účinek na orgány s hladkým svalstvem, takže se používají ke snížení zvýšeného krevního tlaku v důsledku relaxace cévního svalstva, a k léčbě astmatu v důsledku relaxace hladkých svalů dýchacích cest. Všem těmto prostředkům je společné to, že působí na buněčné úrovni, například na úrovni buněk hladkých svalů, kde působí otevření určitých K^+ -kanálů, citlivých na ATP. Vzrůst negativního náboje v buňce (hyperpolarizace), vyvolaný ztrátou K^+ -iontů, působí přes sekundární mechanismy proti zvýšení nitrobuněčné koncentrace Ca^{++} -iontů a působí tak proti aktivaci buněk, která například vede ke kontrakci svalu.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se od těchto výše popsanych acylaminoderivátů strukturálně liší, mimo jiné náhradou acylaminové skupiny skupinou sulfonylaminovou. Zatímco Cromakalim (vzorec A) a analogické acylaminoderiváty působí otevření K^+ -kanálů citlivých na ATP, nevykazují sulfonylaminové sloučeniny podle vynálezu žádné otevírání tohoto $K^+(ATP)$ -kanálu, ale překvapivě mají silný a specifický blokační (zavírací) efekt na K^+ -kanál, který se otevírá působením cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) a který se zásadně liší od uvedeného $K^+(ATP)$ -kanálu. Podle novějších studií tento $K^+(cAMP)$ -kanál, který byl identifikován v tkáni tlustého střeva, je velmi podobný I_{Ks} -kanálu, identifikovanému v srdečním svalu, a možná je s ním dokonce identický. Pro sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I byl skutečně nalezen silný blokační účinek na I_{Ks} -kanál v kardiomyocytech morčat a také na I_{sK} -kanál exprimovaný v oocytech drápatky. V důsledku této blokace $K^+(cAMP)$ -kanálu resp. I_{Ks} -kanálu vykazují sloučeniny podle vynálezu v živém organismu farmakologické účinky o velké terapeutické hodnotě.

Kromě výše uvedených derivátů Cromakalimu a acylaminochromanu jsou v literatuře popsány rovněž sloučeniny se strukturou 4-sulfonylaminochromanu. V patentových spisech EP-A-389 861 a JP 01294677 jsou popsány deriváty 3-hydroxychromanu resp.

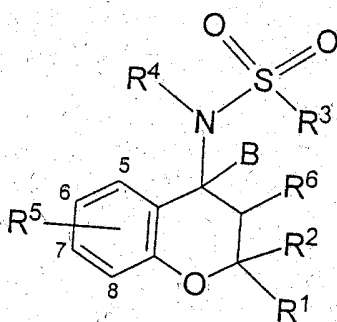
chromenu, obsahující cyklickou 4-sulfonylaminovou skupinu (například sloučenina B), které mají působit jako antihypertenziva tím, že aktivují $K^+(ATP)$ -kanál. Nároky ve zmíněném patentovém spisu EP-A-389 861 zahrnují též sloučeniny s necyklickým 4-sulfonylaminovým zbytkem, které se sice podobají sloučeninám podle předloženého vynálezu, ale liší se významem substituentu R^5 . Překvapivě bylo nyní zjištěno, že právě tyto substituenty R^5 , popsané v této patentové přihlášce, zvláště pak alkoxylové skupiny, například butoxylová skupina nebo 4,4,4-trifluorbutoxylová skupina, jsou podstatně výhodnější proti substituentům uvedeným ve spisu EP-A-389 861, zvláště co se týče intenzity blokace I_{Ks} -kanálu. Analogické sloučeniny, popsané v nárocích spisu EP-A-389 861, které ale nejsou doloženy příklady, také vykazují působení na I_{Ks} -kanál, které je ale slabší a nebylo autory uvedené patentové přihlášky pozorováno. I když je těmito autory mezi jiným uváděno také použití při léčbě arytmií, je nutno podotknout, že jimi popsané sloučeniny, které mají otvírat $K^+(ATP)$ -kanál, by měly otevřením tohoto kanálu zkrátit dobu repolarizace a tak působit spíše proarytmicky. V této souvislosti odkazujeme na zásadní práci Lucchesiho a spolupracovníků (J. Cardiovasc. Pharmacol. 15, 1990, 452), která působivě ukazuje, že v nemocném srdci s nedostatečným přívodem kyslíku nebo při náhlých ischemiích nepůsobí otevírače $K^+(ATP)$ -kanálu antiarytmicky, ale dokonce naopak způsobují životu nebezpečné profibrilační efekty.



ě výše uvedených sloučenin s 4-sulfonylaminochromanovou strukturou jsou známy ještě některé další, které se však od sloučenin podle vynálezu vzorce I výrazně liší jak strukturou tak biologickým účinkem. V patentovém spisu EP-A-315 009 jsou popsány chromanové deriváty s 4-fenylsulfonylamínovou strukturou, které se vyznačují antitrombotickými a antialergickými vlastnostmi. V patentovém spisu EP-A-370 901 jsou popsány 3-hydroxychromanové a 3-hydroxychromenové deriváty s 4-sulfonylamínovou skupinou, ve kterých zbývající valence atomu dusíku nese atom vodíku, a které mají účinek na CNS. Další 4-sulfonylaminochromanové deriváty jsou popsány v Bioorg. Med. Chem. Lett. 4 (1994), 769 - 773: "N-Sulfonamides of benzopyran-related potassium channel openers: conversion of glyburiyde insensitive smooth muscle relaxants to potent smooth muscle contractors", a rovněž v FEBS Letters 396 (1996), 271 - 275: "Specific blockade of slowly activating I_{sk} channels by chromanols...", a v Pflügers Arch.-Eur. J. Physiol. 429 (1995), 517 - 530: "A new class of inhibitors of cAMP-mediated Cl^- secretion in rabbit colon, acting by the reduction of cAMP-activated K^+ conductance".

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



kde substituent R^5 je připojen v jedné z poloh, označených 5, 6, 7 a 8, a kde substituenty mají následující význam:

R^1 a R^2

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

nebo

R^1 a R^2

společně tvoří alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 uhlíkovými atomy;

R^3 je skupina $R^{10}-C_nH_{2n}-NR^{11}-$ nebo skupina $R^{10}-C_nH_{2n}$,

kde jedna skupina CH_2 ve skupinách C_nH_{2n} může být nahrazena atomem $-O-$, skupinou $-CO-$, atomem $-S-$, skupinou $-SO-$, skupinou $-SO_2-$ nebo skupinou $-NR^{12a}$; přičemž R^{12a} je atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina;

R^{10} je atom vodíku, methylová skupina, cykloalkylová skupina se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina nebo heptafluorpropylová skupina;

n je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10;

R^{11} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku;

nebo

R^{10} a R^{11}

spolu tvoří vazbu, pokud n není menší než 3;

nebo

R^3 společně s R^4

tvoří alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku,

kde jedna skupina CH_2 v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem $-O-$, skupinou $-CO-$, atomem $-S-$, skupinou $-SO-$, skupinou $-SO_2-$ nebo skupinou $-NR^{12a}$, přičemž R^{12a} je atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina;

R^4 je skupina $R^{13}-C_{rH_{2r}}$,

kde jedna skupina CH_2 ve skupině $C_{rH_{2r}}$ může být nahrazena atomem $-O-$, skupinou $-CH=CH-$, skupinou $-C\equiv C-$, skupinou $-CO-$, skupinou $-CO-O-$, skupinou $-O-CO-$, atomem $-S-$, skupinou $-SO-$, skupinou $-SO_2-$, nebo skupinou $-NR^{14}-$;

kde R^{14} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

R^{13} je methylová skupina, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, cykloalkylová skupina se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupina $NR^{15}R^{16}$, fenylová skupina nebo dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku,

přičemž fenylová skupina a dusíkatý heterocyklus jsou buď nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu,

methylsulfonylovou skupinu a
methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15} a R^{16}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH_2 může být nahrazena atomem -O-, atomem -S-, skupinou -NH-, skupinou -N(methyl)- nebo skupinou -N(benzyl)-;

r je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 nebo 20;

R^5 je skupina $-Y-C_6H_5-R^{18}$ nebo fenylová skupina, která je buď nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

Y je atom -O-, atom -S- nebo skupina $-NR^{10c}-$; přičemž R^{10c} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2, nebo 3 atomy uhlíku;

s je 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, nebo 8;

R^{18} je atom vodíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, cykloalkylová skupina se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupina $-COOR^{21}$, skupina $NR^{15a}R^{16a}$, nesubstituovaný dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo thienylová skupina,

přičemž fenylová a thienylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny

obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15a} a R^{16a}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH_2 může být nahrazena atomem -O-, atomem -S-, skupinou -NH-, skupinou -N(methyl)- nebo skupinou -N(benzyl)-;

R^{21} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2, nebo 3 atomy uhlíku;

R^6 je skupina OR^{10d} nebo skupina $OCOR^{10d}$, kde R^{10d} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2, nebo 3 atomy uhlíku;

B je atom vodíku;

nebo

R^6 a B

spolu tvoří vazbu;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

Preferovány jsou sloučeniny vzorce I, kde

R^1 a R^2

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku;

nebo

R^1 a R^2

společně tvoří alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 uhlíkovými atomy;

R^3 je skupina $R^{10}-C_nH_{2n}$, kde

R^{10} je methylová skupina, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina nebo heptafluorpropylová skupina;

n je nula, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6;

R^4 je skupina $R^{13}-C_rH_{2r}$,

kde jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem $-O-$, skupinou $-CH=CH-$, skupinou $-C\equiv C-$, skupinou $-CO-$, skupinou $-CO-O-$, skupinou $O-CO-$, atomem $-S-$, skupinou $-SO-$, skupinou $-SO_2-$ nebo skupinou $-NR^{14}-$;

kde R^{14} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

R^{13} je methylová skupina, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, cykloalkylová skupina se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupina $NR^{15}R^{16}$, fenylová skupina nebo dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku,

příčemž fenylová skupina a dusíkatý heterocyklus jsou buď nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15} a R^{16}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH_2 může být

nahrazena atomem -O-, atomem -S-, skupinou -NH-, skupinou -N(methyl)- nebo skupinou -N(benzyl);

r je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12;

R⁵ je skupina -Y-C_sH_{2s}-R¹⁸ nebo fenylová skupina, která je buď nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH₂, hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

Y je atom -O- nebo atom -S-;

s je 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8;

R¹⁸ je atom vodíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, cykloalkylová skupina se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupina -COOR²¹, skupina NR^{15a}R^{16a}, nesubstituovaný dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo thienylová skupina,

příčemž fenylová a thienylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15a} a R^{16a}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH₂ může být

nahrazena atomem -O-, atomem -S-, skupinou -NH-, skupinou -N(methyl)- nebo skupinou -N(benzyl);

R^{21} je alkylová skupina s 1, 2, nebo 3 atomy uhlíku;

R^6 je skupina OR^{10d} nebo skupina $OCOR^{10d}$,
kde R^{10d} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2
nebo 3 atomy uhlíku;

B je atom vodíku;

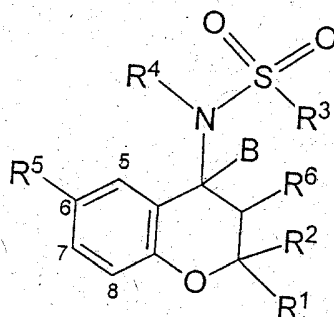
nebo

R^6 a B

spolu tvoří vazbu;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

Zvláště preferovány jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém je substituent R^5 vázán v poloze 6, tedy sloučeniny vzorce Ia



Ia

kde substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a B mají význam uvedený výše.

Ještě více preferovány jsou sloučeniny vzorce Ia, kde

R^1 a R^2

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, trifluormethylová skupina nebo alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

nebo

R^1 a R^2

společně tvoří alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5 nebo 6 uhlíkovými atomy;

R^3

je skupina $R^{10}-C_nH_{2n}$, kde

R^{10} je methylová skupina nebo trifluormethylová skupina;

n je nula, 1 nebo 2;

R^4

je skupina $R^{13}-C_rH_{2r}$,

kde jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem $-O-$, skupinou $-CO-$, skupinou $-CO-O-$, skupinou $-O-CO-$, atomem $-S-$, skupinou $-SO-$, skupinou $-SO_2-$ nebo skupinou $-NR^{14}-$;

kde R^{14} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

R^{13}

je methylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $NR^{15}R^{16}$, fenylová skupina nebo dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku,

příčemž fenylová skupina a dusíkatý heterocyklus jsou buď nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15} a R^{16}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH_2 může být nahrazena atomem $-O-$, atomem $-S-$, skupinou $-NH-$, skupinou $-N(methyl)-$ nebo skupinou $-N(benzyl)-$;

r je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8;

R^5 je skupina $-Y-C_sH_{2s}-R^{18}$;

Y je atom $-O-$;

s je 1, 2, 3, 4, 5, nebo 6;

R^{18} je atom vodíku, trifluormethylová skupina, skupina $-COOR^{21}$, skupina $NR^{15a}R^{16a}$, nesubstituovaný dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo thienylová skupina, přičemž fenylová a thienylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15a} a R^{16a}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH_2 může být nahrazena atomem $-O-$, atomem $-S-$, skupinou $-NH-$, skupinou $-N(methyl)-$ nebo skupinou $-N(benzyl)-$;

R^{21} je alkylová skupina s 1, 2, nebo 3 atomy uhlíku;

R^6 je skupina OH ;

B je atom vodíku;

nebo

R^6 a B

spolu tvoří vazbu;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

Zvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce Ia, kde

R^1 a R^2

jsou methylové skupiny;

R^3 je methylová skupina nebo ethylová skupina;

R^4 je skupina $R^{13}-C_rH_{2r}$,

kde jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem $-O-$, skupinou $-CO-$, skupinou $-CO-O-$, nebo skupinou $-O-CO-$;

R^{13} je methylová skupina nebo trifluormethylová skupina;

r je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8;

R^5 je skupina $-Y-C_sH_{2s}-R^{18}$;

Y je atom $-O-$;

s je 1, 2, 3, 4, 5, nebo 6;

R^{18} je atom vodíku, trifluormethylová skupina, skupina $-COOR^{21}$, fenylová skupina nebo thienylová skupina, přičemž fenylová a thienylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu;

R^{21} je alkylová skupina s 1, 2, nebo 3 atomy uhlíku;

R^6 a B

spolu tvoří vazbu;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

Zvláště preferovány jsou též sloučeniny vzorce Ia, kde

R^1 a R^2

jsou methylové skupiny;

R^3 je methylová skupina nebo ethylová skupina;

R^4 je skupina $R^{13}-C_rH_{2r}$,

ve které jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem $-O-$, skupinou $-CO-$, skupinou $-CO-O-$, nebo skupinou $O-CO-$;

R^{13} je methylová skupina nebo trifluormethylová skupina;

r je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8;

R^5 je skupina $-Y-C_sH_{2s}-R^{18}$;

Y je atom $-O-$;

s je 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6;

R^{18} je atom vodíku, trifluormethylová skupina, fenylová skupina nebo thienylová skupina,

příčemž fenylová a thienylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu;

R^6 je skupina OH ;

B je atom vodíku;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

Alkylové a alkylenové skupiny mohou být nerozvětvené i rozvětvené. Platí to rovněž pro alkylenové zbytky vzorce C_rH_{2r} , C_nH_{2n} a C_sH_{2s} . Alkylové a alkylenové skupiny mohou být rovněž nerozvětvené i rozvětvené, když jsou substituovány nebo když

jsou částí jiných zbytků, například v případě alkoxylové skupiny, alkylmerkaptoskupiny nebo fluorované alkylové skupiny. Jako příklady alkylových skupin jsou methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, n-pentylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, n-hexylová skupina, 3,3-dimethylbutylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina, decylová skupina, undecylová skupina, dodecylová skupina, tridecylová skupina, tetradecylová skupina, pentadecylová skupina, hexadecylová skupina, heptadecylová skupina, oktadecylová skupina, nonadecylová skupina, eikosylová skupina, apod. Jako příklady alkylenových skupin můžeme uvést dvojjazné skupiny odvozené z výše uvedených alkylových skupin, což je například methylenová skupina, 1,1-ethylenová skupina, 1,2-ethylenová skupina, 1,1-propylenová skupina, 1,2-propylenová skupina, 2,2-propylenová skupina, 1,3-propylenová skupina, 1,4-butylenová skupina, 1,5-pentylenová skupina, 2,2-dimethyl-1,3-propylenová skupina, 1,6-hexylenová skupina apod.

Jako příklady dusíkatých heterocyklů s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku lze uvést zvláště aromatické systémy jako je 1-, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylová skupina, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová skupina, 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-ylová skupina, 1,2,4-triazol-1-, -3- nebo -5-ylová skupina, 1- nebo 5-tetrazolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová skupina, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-ylová skupina, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-ylová skupina, 1,3,4-oxadiazol-2- nebo -5-ylová skupina, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová skupina, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylová skupina, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-ylová skupina, 1,2,4-thiadiazol-3- nebo -5-ylová skupina, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-ylová skupina, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinylová skupina, 3- nebo 4-pyridazinylová skupina, pyrazinylová skupina, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolylová

skupina, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolylová skupina, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indazolylová skupina, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolylová skupina, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolylová skupina, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyllová skupina, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinyllová skupina, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinoxalinylová skupina, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-ftalazinylová skupina apod.

Zvláště preferované dusíkaté heterocykly jsou pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, chinolylová skupina, pyrazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina a pyridazinylová skupina.

Thienylová skupina může být 2-thienylová i 3-thienylová skupina.

Monosubstituované fenylové skupiny mohou být substituovány v poloze 2, 3 nebo 4, disubstituované fenylové skupiny v polohách 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4 nebo 3,5. Analogicky to platí pro dusíkaté heterocykly nebo pro thiofenový systém.

U disubstituovaného zbytku mohou být substituenty stejné nebo různé.

Jestliže substituenty R^1 a R^2 dohromady tvoří alkylenový řetězec, tvoří tyto zbytky spolu s uhlíkovými atomy na které jsou vázány, kruh, který má jeden společný uhlíkový atom se šestičlenným kruhem ve vzorci I a jedná se tedy o spirosloučeninu. Jestliže R^6 a B spolu tvoří vazbu, pak se jedná o 2H-chromenový systém. Jestliže R^{10} a R^{11} spolu tvoří vazbu, pak skupina $R^{10}-C_nH_{2n}-NR^{11}$ je přednostně dusíkatý heterocyklus, vázaný přes atom dusíku. Jestliže R^{10} a R^{11} spolu tvoří vazbu a skupina $R^{10}-C_nH_{2n}-NR^{11}$ je dusíkatý heterocyklus, vázaný přes atom dusíku, je tento heterocyklus přednostně čtyřčlenný kruh nebo větší kruh než čtyřčlenný, například pětičlenný kruh, šestičlenný kruh nebo sedmičlenný kruh.

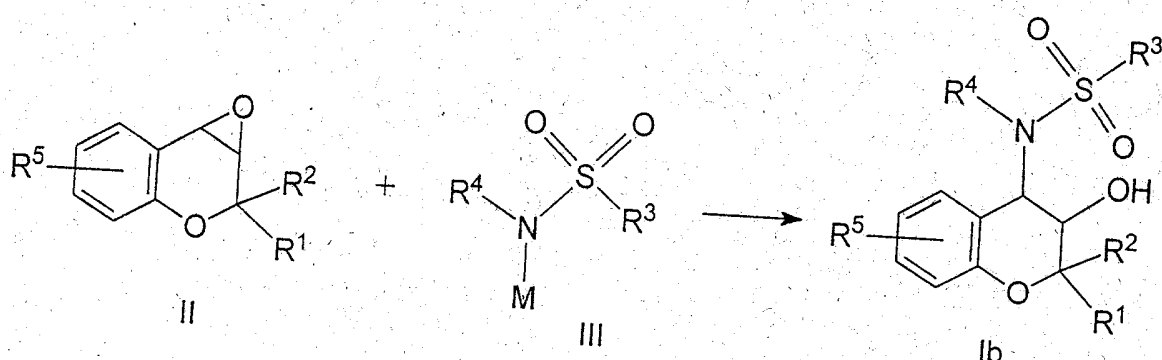
Pokud sloučeniny vzorce I obsahují jednu nebo více kyselých nebo bázičských skupin, nebo jeden nebo více bázičských heterocyklů, pak se vynález týká i odpovídajících fyziologicky nebo toxikologicky přijatelných solí, zvláště solí farmaceuticky použitelných. Sloučeniny obecného vzorce I, obsahující kyselé skupiny, jako například jednu nebo více skupin COOH, se tedy mohou použít ve formě solí, jako jsou sole s alkalickými kovy, především sodné nebo draselné sole, nebo sole s kovy alkalických zemin, například vápenaté nebo hořečnaté sole, nebo amoniové sole, tedy sole s amoniakem, organickými aminy nebo aminokyselinami. Sloučeniny obecného vzorce, které obsahují jednu nebo více bázičských, t.j. protonovatelných, skupin, nebo obsahují jeden nebo více bázičských heterocyklických kruhů, se mohou též použít ve formě svých fyziologicky přijatelných adičních solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, například jako hydrochloridy, fosfáty, sírany, methansulfonáty, acetáty, laktáty, maleináty, fumaráty, jablečnany, glukonáty apod. Když sloučeniny obecného vzorce I obsahují v molekule současně kyselé i bázičské skupiny, pak se vedle uvedených solí vynález týká i vnitřních solí těchto sloučenin, t.zv. betainů. Sole sloučenin vzorce I se připravují obvyklými postupy, například smícháním kyseliny nebo báze ve vhodném rozpouštědle nebo dispersním prostředím, nebo též z jiných solí iontovou výměnou.

Sloučeniny vzorce I mohou při odpovídající substituci existovat ve stereoizomerních formách. Jestliže sloučeniny vzorce I obsahují jedno nebo více center asymetrie, pak tato centra nezávisle na sobě mohou mít R-konfiguraci nebo S-konfiguraci. Vynález se týká všech možných stereoizomerů, například enantiomerů nebo diastereoizomerů i směsí dvou nebo více stereoizomerních forem, například enantiomerů a/nebo diastereoizomerů, v libovolných poměrech. Vynález se rovněž týká sloučenin v enantiomerně čisté formě, tedy levotočivých i pravotočivých antipodů, a též směsí obou enantiomerů v různých poměrech, nebo příslušných racemátů. Pokud u sloučenin může existovat cis-trans izomerie, pak se vynález týká cis-izomeru i

trans-izomeru. Jednotlivé stereoizomery je možno připravit dělením směsi obvyklými metodami, nebo například pomocí stereoselektivní syntézy. Pokud sloučenina vzorce I obsahuje pohyblivé vodíkové atomy, vynález se týká všech jejích tautomerních forem.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit různými chemickými postupy, které rovněž tvoří předmět patentu. Tak například se sloučenina vzorce I připraví tak, že

a) sloučenina vzorce II

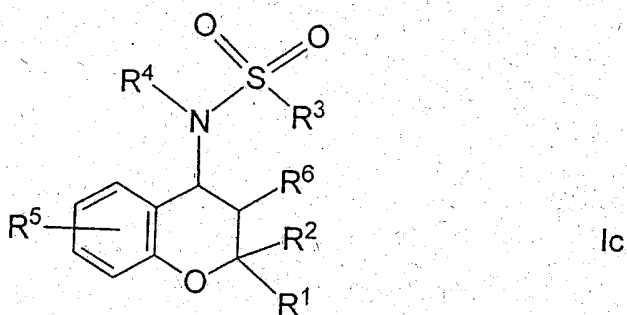


kde R^1 , R^2 a R^5 mají význam uvedený výše, se nechá reagovat se sulfonamidem vzorce III, kde R^3 a R^4 mají význam uvedený výše, a M je atom vodíku nebo kovu, s výhodou lithia, sodíku nebo draslíku, nebo je s výhodou trialkylsilylová skupina, například trimethylsilylová skupina, za vzniku chromanolového derivátu vzorce Ib;

nebo

b) sloučenina vzorce Ib se nechá reagovat s alkylačním činidlem vzorce $R^{10d}-L$ nebo s acylačním činidlem vzorce $R^{10d}-COL$ nebo anhydridem vzorce $(R^{10d}-CO)_2O$, kde R^{10d} má význam uvedený výše a L je nukleofugní odcházející skupina, zvláště atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, methansulfonyloxylová skupina nebo p-toluensulfonyloxylová skupina, a to známým způsobem ve smyslu alkylační nebo acylační reakce, čímž vznikne sloučenina vzorce Ic

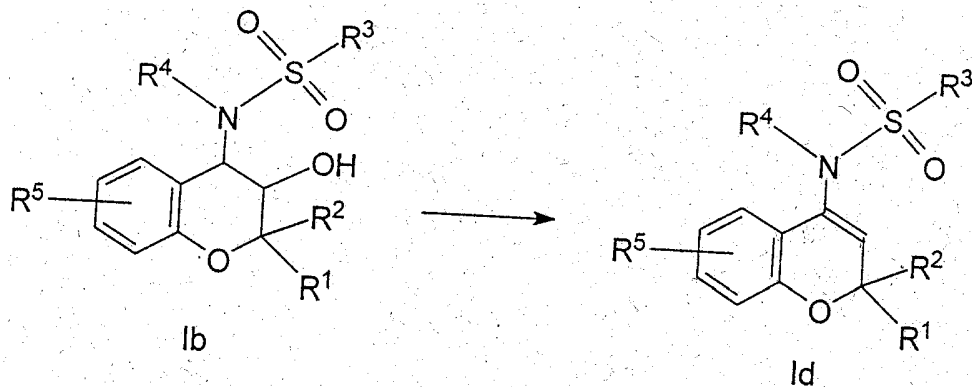
12.11.98



ve kterém substituent R^6 znamená OR^{10d} nebo $OCOR^{10d}$;

nebo

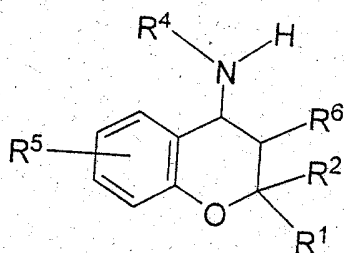
c) sloučenina 1b



kde substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, se podrobí eliminační reakci, čímž se získá sloučenina vzorce 1d, kde substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají význam uvedený výše;

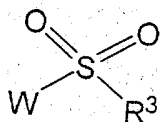
nebo

d) sloučenina vzorce IV



IV

ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a R^6 jsou definovány v nárocích 1 až 6, se nechá reagovat se sulfokyselinovým derivátem vzorce V

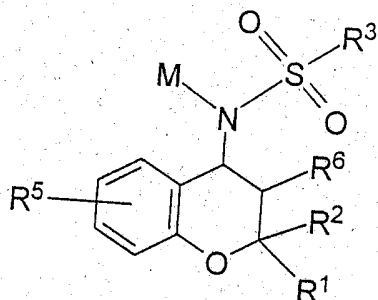


V

kde substituent R^3 má výše uvedený význam a W je nukleofugní odcházející skupina, jako například atom bromu, 1-imidazolylová skupina, ale zvláště atom chloru;

nebo

e) sloučenina vzorce VI



VI

kde substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^5 a R^6 jsou definovány v nárocích 1 až 6 a substituent M je atom vodíku nebo atom kovu, s výhodou atom lithia, atom sodíku nebo atom draslíku, se o sobě známým způsobem podrobí alkylační reakci s alkylačním činidlem vzorce VII

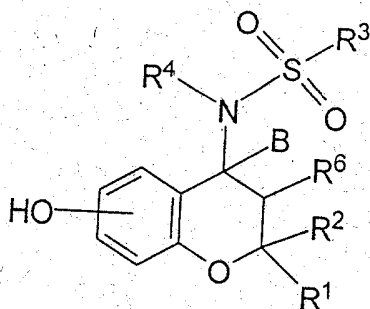


VII

kde R^4 a L jsou definovány výše;

nebo

f) sloučenina vzorce VIII



VIII

kde substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 a B jsou definovány v nárocích 1 až 6, se podrobí alkylační reakci se sloučeninou vzorce $R^{18}-C_5H_2s-L$, kde R^{18} , s a L mají výše uvedený význam.

Postup a)

odpovídá nukleofilnímu otevření epoxidu vzorce II sulfonamidem resp. jeho solí vzorce III. Při použití volného sulfonamidu (vzorec III, $M = H$) je žádoucí, aby se působením báze napřed přeměnil na sůl (vzorec III, $M = \text{kation kovu}$), přičemž toto převedení na sůl je možno provést in situ. S výhodou se k tomu používají báze, které samy nepůsobí jako nukleofily, jako například hydrid sodný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, stericky silně bráněné aminy, jako například dicyklohexylamin, N,N-dicyklohexylethylamin nebo jiné silné dusíkaté báze o slabé nukleofilitě, například DBU (diazabicykloundecen), N,N',N'''-triisopropylguanidin apod. Pro tuto reakci mohou být ovšem použity i jiné obvyklé báze, jako terc-butoxid draselný, methoxid sodný, bikarbonát alkalického kovu, alkalický hydroxid jako například hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, nebo hydroxidy kovů alkalických zemin jako například hydroxid vápenatý.

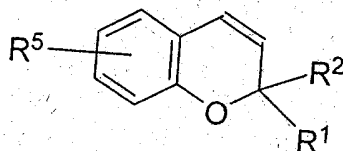
Báze se může použít buď ve stechiometrickém množství nebo též v množství katalytickém. Velmi výhodné je použití volného sulfonamidu v přítomnosti méně než stechiometrického množství, například 20 - 70 %, vhodné báze, například hydridu sodného.

Reakce se provádí s výhodou v rozpouštědle, zvláště v polárních organických rozpouštědlech jako například v dimethylformamidu (DMF), dimethylacetamidu (DMA), dimethylsulfoxidu (DMSO), tetramethylmočovíně (TMU), hexamethylfosfortriamidu (HMPT), tetrahydrofuranu (THF), dimethoxyethanu (DME) nebo v jiných etherech, nebo například též v uhlovodíku jako je toluen, nebo v halogenovaném uhlovodíku jako je chloroform nebo methylenchlorid apod. Může se však pracovat i v polárních protických rozpouštědlech, například ve vodě, methanolu, ethanolu, isopropanolu, ethylenglykolu nebo v jeho oligomerech, nebo v jeho odpovídajících poloetherech nebo v jeho etherech. Reakci je možno provádět i ve směsích těchto rozpouštědel.

S výhodou se dá rovněž provést i bez rozpouštědla. Provádí se výhodně v teplotním rozmezí od -10 do +140 °C, ještě výhodněji v rozmezí od 20 do 100 °C.

Jiné výhodné provedení této reakce spočívá v použití sulfonamidových derivátů vzorce III, kde M znamená trialkylsilylovou skupinu, například trimethylsilylovou skupinu. Je výhodné provádět tuto reakci v přítomnosti fluoridu, například tetrabutylamoniumfluoridu.

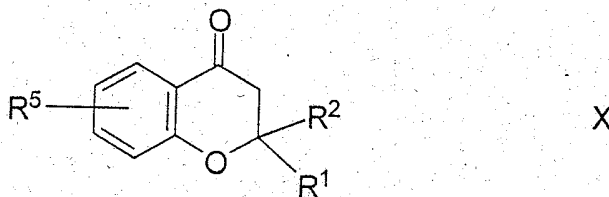
Epoxidy vzorce II se získají známými metodami z odpovídajících olefinů vzorce IX



IX

kde R^1 , R^2 a R^5 jsou definovány v nárocích 1 až 6, a to například působením vhodného anorganického nebo organického

peroxidu, jako například peroxidu vodíku nebo m-chlorperbenzoové kyseliny, nebo též bázičky katalyzovanou cyklizací odpovídajícího bromhydrinu, který se může získat ze sloučeniny IX například působením N-bromsukcinimidu a vody. Olefiny vzorce IX se mohou získat buď z ketonů vzorce X



redukcí karbonylové skupiny na hydroxylovou funkci a následnou eliminací, nebo termickou cyklizací vhodně substituovaných arylpropargyletherů, jak je popsáno například v J. Org. Chem. 38 (1973), 3832.

Postup b) popisuje přeměnu sloučenin vzorce Ib podle vynálezu na jiné sloučeniny vzorce Ic podle vynálezu, a to alkylací nebo acylací 3-hydroxyskupiny. Pro alkylační reakci se alkohol napřed převede na příslušný alkoholát působením vhodné báze, jako například hydridu sodného, a tento alkoholát se pak ve vhodném polárním rozpouštědle jako například v dimethylformamidu, alkyluje při 20 až 150 °C alkylačním činidlem vzorce $R^{10d}-L$. Deprotonace alkoholu na jeho sůl se může provést také in situ, přičemž se používá především bází, které samy nepodléhají alkylaci, jako je například uhličitán draselný. Další vhodné báze a rozpouštědla, které je možno použít, jsou uvedeny výše pro postup a). Acylace sloučenin vzorce Ib se s výhodou provádí reakcí s odpovídajícím anhydridem vzorce $(R^{10d}-CO)_2O$ ve vhodném polárním rozpouštědle jako je pyridin nebo dimethylformamid a eventuálně za přítomnosti acylačního katalyzátoru jako například dimethylaminopyridinu.

Postup c)

popisuje přeměnu chromanolu vzorce Ib na chromen vzorce Id eliminační reakcí. Odštěpení vody z chromanolu se může uskutečnit buď přímou dehydratací v přítomnosti kyseliny nebo báze, nebo se může hydroxylová skupina napřed aktivovat, například acetylací acetanhydridem (viz způsob přípravy b)) nebo mesylací methansulfonylchloridem, načež se provede bázičky katalyzovaná eliminace, například zahříváním s DBU (diazabicykloundekanamem).

Postup d)

popisuje známou a často používanou reakci reaktivního sulfonylderivátu vzorce V, zvláště chlorsulfonylderivátu ($W = Cl$), s aminoderivátem vzorce IV, která vede k odpovídajícímu sulfonamidovému derivátu vzorce I. I když reakce může být v zásadě provedena bez rozpouštědla, ve většině popsáných případů byla provedena s použitím rozpouštědla. S výhodou se používá polárního rozpouštědla, nejlépe v přítomnosti báze, která může současně s výhodou sloužit jako rozpouštědlo; může to být například triethylamin nebo zvláště pyridin a jeho homology. Další použitá rozpouštědla jsou například voda, alifatické alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, sekbutanol, ethylenglykol a jeho monomerní a oligomerní monoalkylethery a dialkylethery, tetrahydrofuran, dioxan, dialkylované amidy jako DMF, DMA, TMU a HMPT. Reakce se provádí při teplotě 0 až 160 °C, nejlépe při 20 až 100 °C.

Aminy vzorce IV se získají jak je popsáno v literatuře, s výhodou nukleofilním otevřením epoxidů vzorce II působením odpovídajících aminů vzorce R^4-NH_2 analogicky jak je popsáno v postupu a).

Postup e)

representuje o sobě známou alkylaci sulfonamidu nebo jeho soli vzorce VI alkylačním činidlem vzorce VII. Sulfonamid se nejdříve převede na svou sůl, k čemuž jsou vhodné báze a rozpouštědla uvedená v postupu a), a tato sůl se nechá reagovat s alkylačním činidlem vzorce VII při teplotě mezi 15 a 150 °C.

Sulfonamidy vzorce VI se získají postupy, které jsou samy o sobě známy z literatury, s výhodou nukleofilním otevřením epoxidů vzorce II působením odpovídajících sulfonamidů vzorce $R^3-SO_2NH_2$ za analogických podmínek jako v postupu a), přičemž v tomto případě je výhodné použít stechiometrického množství báze.

Postup f) popisuje alkylaci fenolu vzorce VIII alkylačním činidlem vzorce $R^{18}-C_5H_2S-L$. Při této reakci se fenol nejdříve převede na fenolátovou sůl působením vhodné báze jako například hydridem sodným nebo fosfazenovou bází, a tato sůl se pak alkyluje alkylačním činidlem ve vhodném rozpouštědle, jako například v dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu, při teplotě mezi 20 a 150 °C. Deprotonace fenolu na jeho sůl se může také provést in situ, přičemž se použijí báze, které samy nepodléhají alkylaci, jako například uhličitán draselný. Jako další vhodné báze a rozpouštědla mohou být použity sloučeniny popsané výše v postupu a).

Fenoly vzorce VIII se připraví metodami popsanými v postupech a) až e), přičemž ale R^5 je hydroxylová skupina nebo skupina OR (kde R je vhodná chránicí skupina, například benzylová skupina), která se následně odstraní.

Při všech postupech přípravy může být vhodné při určitých reakčních krocích dočasně chránit některé funkční skupiny v molekule. Příslušné chránicí techniky jsou odborníkovi dobře známy. Volba chránicích skupin pro dané funkční skupiny a postupy jejich zavedení a odstranění jsou popsány v literatuře a mohou být bez obtíží v jednotlivých případech aplikovány.

Bylo již řečeno, že sloučeniny vzorce I překvapivě silně a specificky blokují (uzavírají) K^+ -kanál, který je otevírán cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP) a který se zásadně liší od dobře známého $K^+(ATP)$ -kanálu, a že tento $K^+(cAMP)$ -kanál identifikovaný v tkáni tlustého střeva je velmi podobný, ne-li

identický, s I_{SK} -kanálem srdečního svalu. U sloučenin podle vynálezu byl dokázán silný blokující účinek na I_{KS} -kanál u kardiomyocytů morčat i na I_{SK} -kanál exprimovaný v oocytech drápatky. V důsledku této blokace $K^+(cAMP)$ -kanálu resp. I_{KS} -kanálu vyvolávají sloučeniny podle vynálezu u živých organismů vysoce terapeuticky využitelné farmakologické účinky a hodí se proto výborně jako účinné složky prostředků pro terapii a profylaxi různých chorob.

Sloučeniny podle vynálezu vzorce I představují novou skupinu silných inhibitorů stimulované sekrece žaludeční kyseliny. Sloučeniny vzorce I jsou proto cenné účinné látky pro léčbu a profylaxi vředové choroby žaludku a trávicí soustavy, například dvanáctníku. Pro svůj blokující účinek vůči sekreci žaludečních šťáv jsou rovněž vhodné jako léčiva pro terapii a profylaxi refluxní ezofagitidy.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu se dále vyznačují protiprůjmovým působením a proto jsou vhodné jako účinné látky pro léčbu a profylaxi průjmových onemocnění.

Dále se sloučeniny vzorce I podle vynálezu hodí jako účinné látky pro léčbu a profylaxi chorob srdečního oběhu. Mohou být použity zejména pro terapii a profylaxi všech typů arytmií, včetně atriálních, ventrikulárních a supraventrikulárních arytmií, a především poruch srdečního rytmu, které se dají odstranit prodloužením akčního potenciálu. Zejména se mohou použít k léčbě a profylaxi atriální fibrilace (kmitání předsíní) a atriálního flutteru i pro léčbu a profylaxi reentry-arytmií a pro zabránění náhlého selhání srdce následkem komorové fibrilace.

Ačkoliv jsou na trhu četné antiarytmické látky, neexistuje zatím žádná sloučenina, která by s hlediska účinnosti, šíře použití i vedlejších účinků skutečně uspokojivě vyhovovala, takže i nadále je nutno vyvíjet lepší antiarytmika. Působení mnoha známých antiarytmik t.zv. třídy III spočívá v prodloužení myokardiální refrakční doby prodloužením trvání akčního

potenciálu. To je v podstatě dáno mírou repolarizovaného toku iontů K^+ z buňky, který probíhá různými K^+ -kanály. Velký význam se při tom připisuje t.zv. "delayed rectifieru" I_{Kr} , od kterého existují dva subtypy, jeden rychle aktivovaný (I_{Kr}) a druhý pomalu aktivovaný (I_{Ks}). Většina známých antiarytmik třídy III blokuje převážně nebo výhradně I_{Kr} (například Dofetilid nebo d-Sotalol). Ukázalo se však, že při malé nebo normální tepové frekvenci tyto sloučeniny vykazují zvýšené proarytmické riziko, přičemž byly pozorovány zvláště arytmie označované jako "torsades de pointes" (D.M. Roden; Current Status of Class III Antiarrhythmic Drug Therapy; Am. J. Cardiol. 72 (1993), 44B - 49B). Při vyšších tepových frekvencích resp. stimulaci β -receptorů je naproti tomu schopnost I_{Kr} -blokátoru prodlužovat akční potenciál znatelně snížena, z čehož lze vyvodit, že za těchto podmínek přispívá I_{Kr} k repolarizaci silněji. Z těchto důvodů sloučeniny podle vynálezu, které působí jako I_{Ks} -blokátory, se ukázaly jako podstatně výhodnější než známé I_{Kr} -blokátory. Mezitím bylo také popsáno, že existuje korelace mezi inhibičním účinkem na I_{Ks} -kanál a s tím spojenými život ohrožujícími srdečními arytmiemi, které jsou vyvolány například β -adrenergní hyperstimulací (viz například T.J. Colatsky, C.H. Föllmer a C.F. Starmer; "Channel Specificity in Antiarrhythmic Drug Action; Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias"; Circulation 82 (1990), 2235 - 2242; A.E. Busch, K. Malloy, W.J. Groh, M.D. Varum, J.P. Adelman a J. Maylie; "The novel class III antiarrhythmics NE-10064 and NE-10133 inhibit I_{Ks} channels in xenopus oocytes and I_{Ks} in guinea pig cardiac myocytes"; Biochem. Biophys. Res. Commun. 202 (1994), 265 - 270).

Nadto sloučeniny podle vynálezu přispívají ke znatelnému zlepšení srdeční nedostatečnosti, zejména při městnavém srdečním selhání (congestive heart failure), s výhodou v kombinaci s účinnými látkami, podporujícími kontrakce (pozitivně inotropními látkami), například s inhibitory fosfordiesterázy.

Přes terapeutické výhody, které lze dosáhnout blokací I_{Ks} , je doposud popsáno jen velmi málo sloučenin, které potlačují tento subtyp zpožděných usměrňovačů (delayed rectifiers). Vyvíjená látka Azimilid sice vykazuje také blokační účinek na I_{Ks} , ale blokuje převážně I_{Kr} (selektivita 1:10). V patentovém spisu WO-A-95/14470 je nárokováno použití benzodiazepinů jako selektivních I_{Ks} -blokátorů. Další I_{Ks} -blokátory jsou popsány ve FEBS Letters 396 (1996), 271 - 275: "Specific blockade of slowly activating I_{Ks} channels by chromanols..." a v Pflügers Eur. J. Physiol. 429 (1995), 517 - 530: "A new class of inhibitors of cAMP-mediated CI-secretion in rabbit colon, acting by the reduction of cAMP-activated K^+ conductance". Účinnost tam uvedených 3-hydroxychromanolů je však nižší než sloučenin vzorce I podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a jejich fyziologicky přijatelné sole se mohou použít jako léčiva u zvířat, s výhodou u savců a zejména u člověka, a to jako takové, ve vzájemných směsích, nebo ve formě farmaceutických prostředků. Předmětem vynálezu jsou rovněž sloučeniny vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné sole pro použití jako léčiva v terapii a profylaxi jmenovaných chorob, pro použití při přípravě léčebných prostředků pro tyto choroby a pro přípravu léčiv majících blokační účinek na K^+ -kanál. Vynález se dále týká farmaceutických prostředků, které jako účinnou složku obsahují účinnou dávku alespoň jedné sloučeniny vzorce I a/nebo alespoň jedné její fyziologicky přijatelné soli, vedle běžných farmaceuticky neškodných nosičů a přísad. Farmaceutické prostředky obsahují obvykle 0,1 až 90 % hmotnostních sloučenin vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí. Uvedené farmaceutické prostředky je možno připravit známými postupy. Sloučeniny vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné sole se smísí s jedním nebo několika pevnými nebo kapalnými farmaceutickými nosiči a/nebo přísadou a popřípadě s dalšími účinnými složkami, čímž vznikne léková forma, kterou je možno použít jako léčivo v humánní nebo veterinární medicíně.

Léčiva, obsahující sloučeniny vzorce I podle vynálezu a/nebo jejich fyziologicky přijatelné sole, je možno podávat orálně, parenterálně, například intravenózně, rektálně, inhalačně nebo topicky, přičemž preferovaný způsob aplikace závisí na konkrétních případech, například na příznacích léčené choroby.

Odborníkovi je známo ze zkušenosti, které přísady jsou vhodné pro přípravu žádaného farmaceutického prostředku. Kromě rozpouštědel, gelotvorných látek, čípkových bází, pomocných látek pro tabletování a jiných nosičů se mohou použít například antioxidanty, dispergovadla, emulgátory, odpěňovadla, příchuti, konzervační látky, solubilizátory, látky řídící uvolňování, pufrý nebo barviva.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu je možno kombinovat i s jinými léčivy, aby bylo dosaženo výhodného léčebného účinku. Tak při léčbě chorob srdečního oběhu je možno výhodně kombinovat sloučeniny podle vynálezu s látkami působícími na srdeční oběh. Pro takové kombinace jsou při chorobách srdečního oběhu výhodná například antiarytmika třídy I, třídy II, nebo třídy III, například blokátory I_{Kr} -kanálu, jako například Dofetilid, nebo dále antihypertonika, jako inhibitory ACE (například Enalapril, Captopril, Ramipril), antagonisté angiotensinu, aktivátory K^+ -kanálu, i blokátory alfa- a beta-receptorů, jakož i sympatomimetika a adrenergní sloučeniny, a rovněž inhibitory výměny Na^+/H^+ , antagonisté Ca-kanálu, inhibitory fosfodiesterázy, a další pozitivně inotropní látky, jako například digitalisglykosidy nebo diuretika. Dále jsou výhodné kombinace s antibiotiky a protivředovými látkami, například s H_2 -antagonisty (například Ranitidinem, Cimetidinem, Famotidinem atd.) zvláště při léčbě chorob trávicího traktu.

Při přípravě prostředku pro orální aplikaci se účinné složky smíchají s vhodnými přísadami jako jsou nosiče, stabilizátory nebo inertní ředidla a převedou se obvyklými postupy na požadované lékové formy, jako jsou tablety, dražé, kapsle, nebo vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosič je možno použít například arabskou gumu, magnézii, uhličitan

hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukózu nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. Přitom je prostředek možno připravit jako suchý nebo vlhký granulát. Jako olejové nosiče nebo rozpouštědla přicházejí v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako slunečnicový olej nebo rybí tuk. Jako rozpouštědlo pro vodné nebo alkoholické roztoky se používá voda, ethanol, cukerný roztok, nebo jejich směsi. Další přísady, použitelné i pro jiné aplikační formy, jsou polyethylenglykoly a polypropylenglykoly.

Pro podkožní nebo intravenózní aplikaci se účinné sloučeniny smíchají podle potřeby s vhodnými látkami, jako jsou solubilizátory, emulgátory nebo další přísady, čímž se připraví roztok, suspenze nebo emulze. Sloučeniny vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné sole mohou být též lyofilizovány a získané lyofilizáty se mohou použít k přípravě injekcí nebo infuzí. Jako rozpouštědla se může použít například voda, fyziologický roztok soli, nebo alkoholy jako například ethanol, propanol, glycerin, ale také cukerné roztoky, například roztok glukózy nebo mannitu, nebo též směsi různých uvedených rozpouštědel.

Pro přípravu farmaceutických prostředků ve formě aerosolu nebo spreje jsou vhodné například roztoky, suspenze nebo emulze účinné složky vzorce I nebo její fyziologicky přijatelné soli ve farmaceuticky nezávadném rozpouštědle, s výhodou v ethanolu nebo ve vodě, nebo ve směsi těchto rozpouštědel. Podle potřeby může prostředek obsahovat i další farmaceutické pomocné látky jako tenzidy, emulgátory a stabilizátory, jakož i hnací plyn. Koncentrace účinné složky v takovém prostředku je přibližně 0,1 až 10 % hmotnostních, zejména 0,3 až 3 % hmotnostní.

Dávkování aplikovaných sloučenin vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí se v jednotlivých případech liší a jako obvykle se k dosažení optimálního účinku musí přizpůsobit daným okolnostem. Tak závisí samozřejmě na četnosti podávání, na účinnosti a době působení sloučeniny, která je aplikována pro léčbu nebo profylaxi, ale také na charakteru a

intenzitě léčené choroby, právě tak jako na pohlaví, stáří, hmotnosti a individuální vnímavosti léčeného člověka nebo zvířete, a také na tom, zda se jedná o akutní nebo profylaktickou léčbu. Obvyklá denní dávka sloučeniny vzorce I při podávání pacientovi o hmotnosti 75 kg obnáší 0,001 mg/kg tělesné hmotnosti až 100 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti až 20 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávka může být podána jednorázově nebo v několika částech, například ve dvou, třech nebo čtyřech jednotlivých dávkách. Zejména při léčení akutních případů poruch srdečního rytmu, například na jednotce intenzivní péče, může být výhodné také parenterální podávání injekcemi nebo infuzemi, například dlouhodobou intravenózní infuzí.

Jak již bylo řečeno výše, sloučeniny vzorce I podle vynálezu mohou být využity rovněž jako meziprodukty pro přípravu dalších farmaceuticky účinných sloučenin.

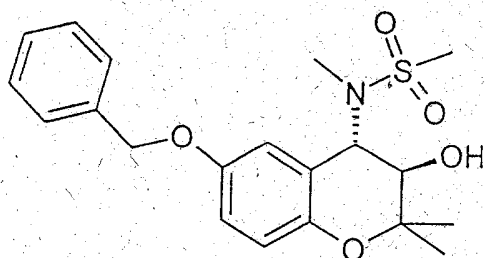
Příklady provedení vynálezu

Seznam zkratk

DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DMF	N,N-dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EA	ethylacetát
NBS	N-bromsukcinimid
THF	tetrahydrofuran
t.t.	teplota tání (pokud není uvedeno jinak, jsou teploty tání uváděny pro surové produkty a teploty tání čistých sloučenin mohou být podstatně vyšší)
ve vak.	ve vakuu

Příklad 1

(±)-trans-N-(6-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-
-N-methyl-methansulfonamid



a) 2,2-Dimethyl-6-hydroxychroman-4-on

Směs 100 g (0,65 mol) 2,5-dihydroxyacetofenonu, 1 litru acetonitrilu, 130 ml (1,55 mol) pyrrolidinu a 290 ml (3,95 mol) acetonu se zahřívá 8 hodin na 45 °C. Pak se rozpouštědla odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v 1 litru EA. Organická fáze se dvakrát promyje zředěnou kyselinou solnou, smíchá se s aktivním uhlím a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se zbytek rozmíchá s petroletherem a sraženina se odsaje, čímž se získá 102 g 2,2-dimethyl-6-hydroxychroman-4-onu, t.t. 161 °C.

b) 6-Benzyloxy-2,2-dimethylchroman-4-on

Do 350 ml diethylketonu se za míchání při laboratorní teplotě vnese 25,2 g (131,2 mmol) 6-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-onu. Přidá se 18,0 g (131 mmol) práškového uhličitanu draselného a směs se míchá 30 minut při 75 °C. Po zchlazení na 60 °C se přikape 15,7 ml (131 mmol) benzylbromidu a po 2 hodinách se směs odpaří ve vakuu. Odparek se smíchá s vodou a pevná látka se odsaje. Výtěžek 37 g produktu o t.t. 109-110 °C.

c) 6-Benzyloxy-2,2-dimethylchroman-4-ol

Roztok 20,0 g (71 mmol) 6-benzyloxy-2,2-dimethylchroman-4-onu a 2,94 g (78 mmol) borohydridu sodného ve 100 ml methanolu a 300 ml ethanolu se míchá 3 hodiny při laboratorní teplotě. Pak se reakční směs nalije do 1 300 ml ledové vody a vypadlá

sraženina se odsaje a vysuší ve vakuu. Získá se 19,3 g 6-benzyloxy-2,2--dimethylchroman-4-olu, t.t. 83-84 °C.

d) 6-Benzyloxy-2,2-dimethyl-2H-chromen

Roztok 9,6 g (33,8 mmol) 6-benzyloxy-2,2-dimethylchroman-4-olu a 0,2 g kyseliny p-toluensulfonové v 85 ml toluenu se refluxuje 1 hodinu s použitím oddělovače vody. Po zchlazení se reakční směs promyje dvakrát roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Odpaření rozpouštědla poskytne 7,6 g 6-benzyloxy-2,2-dimethyl-2H-chromenu.

e) 6-Benzyloxy-3-brom-2,2-dimethylchroman-4-ol

K roztoku 7,5 g (28,2 mmol) 6-benzyloxy-2,2-dimethyl-2H--chromenu ve 108 ml DMSO a 0,9 ml (48,7 mmol) vody se za dobrého míchání přidá v jedné dávce 5,05 g (28,3 mmol) NBS a směs se míchá při laboratorní teplotě přes noc. Pak se směs nalije do 450 ml vody, míchá se jednu hodinu, sraženina se odsaje, promyje vodou a vysuší se ve vakuu. Získá se tak 9,5 g 6-benzyloxy-3-brom--2,2-dimethylchroman-4-olu, t.t. 126-128 °C.

f) 6-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychroman

Roztok 9,5 g (28,5 mmol) 6-benzyloxy-3-brom-2,2-dimethylchroman-4-olu ve 100 ml THF se míchá přes noc se 4,6 g (82 mmol) práškového hydroxidu draselného. Pak se reakční směs přefiltruje přes Celit a filtrát se odpaří na rotační odparce, čímž se získá 8,3 g 6-benzyloxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu, t.t. 70-72 °C.

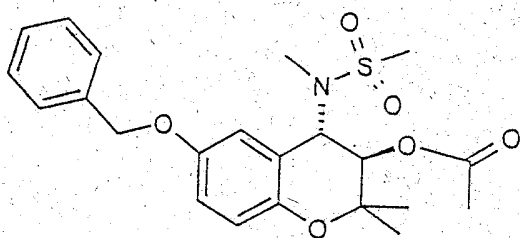
g) N-(6-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-
-N-methyl-methansulfonamid

K suspenzi 0,21 g (7 mmol) 80% hydridu sodného v 15 ml DMSO se přikape roztok 4,25 g (39 mmol) methylamidu kyseliny methansulfonové v 7,5 ml DMSO a směs se míchá při laboratorní teplotě 30 minut. Pak se přikape roztok 8,2 g (29 mmol) 6-benzyloxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu v 18 ml DMSO a směs se zahřívá 2 dny na 50 °C. Po této době se směs nalije do vody, sraženina se odsaje a dobře se vysuší ve vakuu, čímž se získá

8,8 g N-(6-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 162-164 °C.

Příklad 2

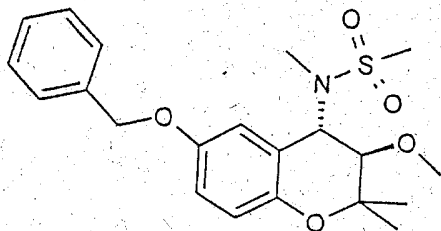
(±)-trans-N-(6-Benzyloxy-3-acetoxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid



Roztok 4,5 g N-(6-benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu a 37 ml acetanhydridu v 74 ml pyridinu se nechá stát při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se rozpustí v EA. Získaný roztok se promyje zředěnou kyselinou solnou a nasyceným roztokem bikarbonátu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Odpaření rozpouštědla poskytne 4,7 g N-(6-benzyloxy-3-acetoxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 124-125 °C.

Příklad 3

(±)-trans-N-(6-Benzyloxy-3-methoxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid

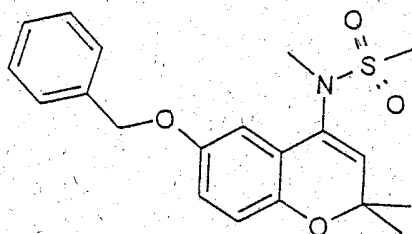


Roztok 0,5 g (1,3 mmol) N-(6-benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu (příklad 1g) ve 4 ml DMF se přikape k suspenzi 0,05 g (1,7 mmol) hydridu sodného ve 3 ml DMF. Směs se míchá 30 minut při laboratorní teplotě a pak se k ní přidá 0,25 g (1,8 mmol) methyljodidu a v míchání při

laboratorní teplotě se pokračuje ještě 3 hodiny. Směs se zahustí ve vakuu, odparek se roztřepe mezi vodu a EA a organická fáze se promyje zředěnou kyselinou solnou a nasyceným roztokem bikarbonátu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým a odpaření rozpouštědla se získá 0,52 g N-(6-benzyloxy-3-methoxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 119-121 °C.

Příklad 4

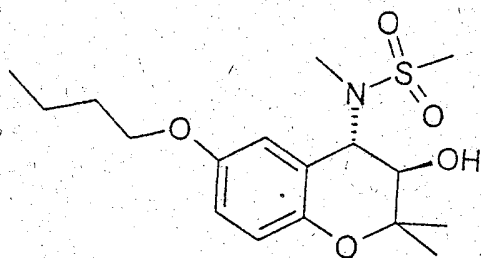
N-(6-Benzyloxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid



Roztok 1,0 g (2,3 mmol) N-(6-benzyloxy-3-acetoxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu (příklad 2) a 2,1 g (13,8 mmol) DBU ve 4,2 ml toluenu se zahřívá 5 hodin na 105 °C. Reakční směs se zředí EA a promyje se zředěnou kyselinou solnou až do kyselé reakce vodné fáze. Organická fáze se promyje roztokem bikarbonátu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Výtěžek 0,85 g N-(6-benzyloxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu.

Příklad 5

(±)-trans-N-(6-Butoxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid



a) 6-Butoxy-2,2-dimethylchroman-4-on

K suspenzi 9,0 g (0,3 mol) 80% hydridu sodného v 500 ml DMF se přikape roztok 50 g (0,26 mol) 2,2-dimethyl-6-hydroxychroman-4-onu (příklad 1a) v 500 ml DMF. Směs se míchá při laboratorní teplotě 90 minut, pak se přidá 49 g (0,265 mol) jodbutanu a v míchání při laboratorní teplotě se pokračuje dalších 90 minut. Pak se reakční směs zahustí ve vakuu, zbytek se rozloží vodou a vícekrát extrahuje EA. Spojené organické fáze se promyjí 5 M hydroxidem sodným, míchají se s aktivním uhlím a síranem hořečnatým, a po filtraci se zahustí. Výtěžek 57,6 g 6-butoxy-2,2-dimethylchroman-4-onu.

b) 6-Butoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen

se získá z 6-butoxy-2,2-dimethylchroman-4-onu za analogických podmínek jako v příkladu 1c a 1d.

Alternativně se tato sloučenina může také připravit následujícím postupem:

K roztoku 25 g 4-butoxyfenolu (150 mmol) ve 350 ml toluenu se přidá 4,5 g (150 mmol) 80% hydridu sodného a po 15 minutách se přikape při laboratorní teplotě roztok 23 g (224 mmol) 3-chlor-3-methylbutinu. Směs se vaří pod refluxem 10 hodin. Po ochlazení se směs promyje 5 M hydroxidem sodným a vodou, zahustí se ve vakuu a přečistí se chromatografií na silikagelu ve směsi cyklohexan-EA (9:1).

c) 6-Butoxy-3-brom-2,2-dimethylchroman-4-ol

se získá z 6-butoxy-2,2-dimethyl-2H-chromenu analogicky jak je popsáno v příkladu 1e. T.t. 72-74 °C.

d) 6-Butoxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychroman

Analogickým postupem jako v příkladu 1f se z 1,0 g (3 mmol) 6-butoxy-3-brom-2,2-dimethylchroman-4-olu připraví 0,8 g 6-butoxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu ve formě oleje.

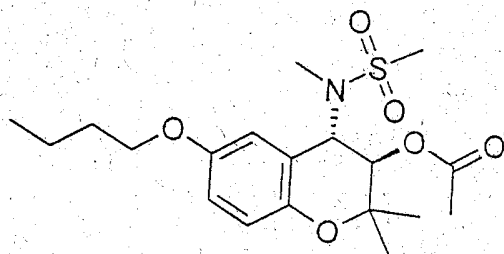
e) N-(6-Butoxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methylmethansulfonamid

K suspenzi 0,02 g (0,7 mmol) 80% hydridu sodného ve 2 ml DMSO se přikape 0,47 g (4,3 mmol) roztoku methylamidu kyseliny

methansulfonové v 1 ml DMSO. Směs se míchá při laboratorní teplotě 30 minut a pak se přikape roztok 0,8 g (3,2 mmol) 6-butoxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu v 1 ml DMSO. Po pětidenním stání při laboratorní teplotě se směs ještě zahřívá 9 hodin na 50 °C. Nakonec se směs nalije do vody, sraženina se odsaje a dobře se vysuší ve vakuu. Výtěžek N-(6-butoxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu je 0,82 g; t.t. 138-140 °C.

Příklad 6

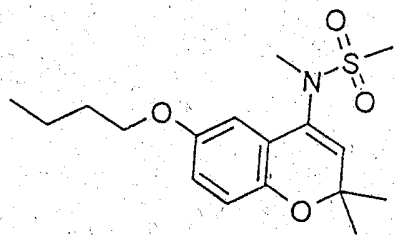
(±)-trans-N-(3-Acetoxy-6-butoxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid



Z 0,7 g N-(6-butoxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu a 6,5 ml acetanhydridu ve 13 ml pyridinu se analogickým způsobem jako v příkladu 2 připraví 0,6 g N-(3-acetoxy-6-butoxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 87-89 °C.

Příklad 7

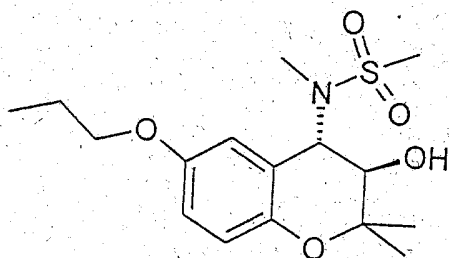
N-(6-Butoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid



Roztok 0,5 g (1,3 mmol) N-(6-butoxy-3-acetoxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu (příklad 6) a 1,1 g (7,5 mmol) DBU ve 2,5 ml toluenu se zahřívá 60 hodin na 105 °C. Reakční směs se zředí EA a promyje se zředěnou kyselinou solnou až do kyselé reakce vodné fáze. Po promytí roztokem bikarbonátu sodného, vysušení síranem hořečnatým a zahuštění ve vakuu se získá 0,3 g N-(6-butoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 114-116 °C.

Příklad 8

(±)-trans-N-(6-Propoxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid



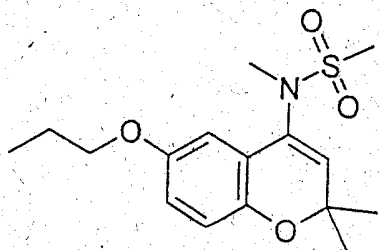
a) N-(3,6-dihydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid

1,0 g (2,6 mmol) (±)-trans-N-(6-benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu (příklad 1) se hydrogenuje ve 100 ml směsi THF-methanol (1:1) v přítomnosti palladia na uhlí tak dlouho, až se spotřeba vodíku zastaví. Po odfiltrování katalyzátoru a zahuštění filtrátu se získá 0,7 g N-(3,6-dihydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 204-206 °C.

b) Roztok 0,45 g (1,5 mmol) produktu z předchozí preparace v 5 ml DMF se přikape k roztoku 50 mg (1,6 mmol) 80% hydridu sodného ve 2 ml DMF. Po dvou hodinách při laboratorní teplotě se přidá 0,27 g (1,6 mmol) 1-jodpropanu a směs se míchá 2 dny při laboratorní teplotě. Po zpracování a krystalizaci z isopropanolu se získá 0,22 g (±)-trans-N-(6-propoxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 149-151 °C.

Příklad 9

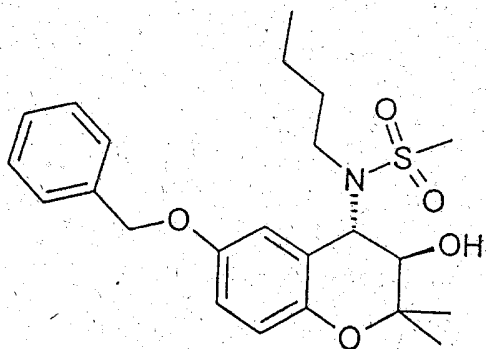
N-(6-Propoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid



- a) Hydrogenací 3,3 g ($\pm$)-trans-N-(6-benzyloxy-3-acetoxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu (příklad 2) v přítomnosti palladia na uhlí se získá 2,6 g ($\pm$)-trans-N-(6-hydroxy-3-acetoxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 172-174 °C.
- b) Následná reakce s DBU v toluenu, provedená analogicky jak je popsáno v příkladu 7, po chromatografii na silikagelu a krystalizaci ze směsi toluen-EA poskytne 1,2 g N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 130-132 °C.
- c) N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid (0,5 g) se alkyluje 1-jodpropanem způsobem popsaným v příkladu 8b, čímž se získá 0,36 g N-(6-propoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 93-95 °C.

Příklad 10

($\pm$)-trans-N-(6-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-butyl-methansulfonamid



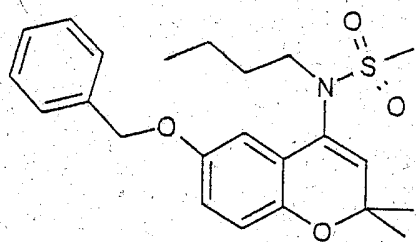
a) ($\pm$)-trans-N-(6-Benzylloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)methansulfonamid

Reakční směs, obsahující 0,47 g (16 mmol) 80% hydridu sodného, 1,75 g (18 mmol) methansulfonamidu, 4,0 g (14 mmol) 6-benzylloxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu (příklad 1f) a 25 ml DMSO se zahřívá 36 hodin na 50 °C. Pak se směs nalije do ledové vody, vyloučený produkt se odsaje a překrystaluje ze směsi isopropanol-petrolether. Získá se 2,9 g titulní sloučeniny, t.t. 181-182 °C.

b) Roztok 1,0 g (2,6 mmol) produktu z předešlé preparace a 90 mg (2,9 mmol) 80% hydridu sodného v 13 ml DMF se míchá 1 hodinu při laboratorní teplotě. Pak se přidá 0,51 g (2,8 mmol) 1-jodbutanu a směs se zahřívá 10 hodin na 50 °C. Reakční směs se pak zahustí ve vakuu, zbytek se rozpustí v EA a roztok se promyje vodou. Po přečištění chromatografií na silikagelu ve směsi cyklohexan-EA (3:1) se získá 0,5 g ($\pm$)-trans-N-(6-benzylloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-butyl-methansulfonamidu, t.t. 159-160 °C.

Příklad 11

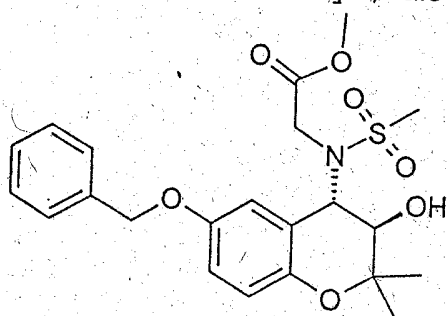
N-(6-Benzylloxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-N-methyl-methansulfonamid



Titulní sloučenina se získá z ($\pm$)-trans-N-(6-benzylloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-butyl-methansulfonamidu (příklad 10) analogicky jak je popsáno v příkladech 2 a 4. T.t. 74-76 °C.

Příklad 12

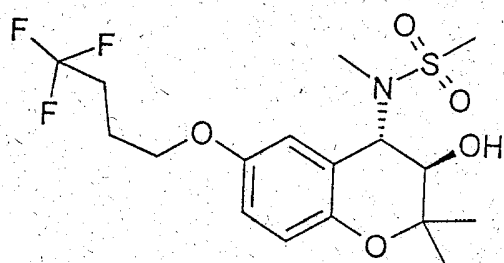
Methylester kyseliny ($\pm$)-trans-[(6-benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-methansulfonyl-amino]octové



Z 0,9 g ($\pm$)-trans-N-(6-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)methansulfonamidu (příklad 10a) se alkylací bromoctanem methylnatým, provedenou analogicky jako v příkladu 10b, získá 0,5 g methylesteru kyseliny ($\pm$)-trans-[(6-benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-methansulfonyl-amino]-octové, t.t. 133-135 °C.

Příklad 13

($\pm$)-trans-N-[3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluor-butoxy)-chroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamid



a) ($\pm$)-trans-N-[(3,6-Dihydroxy-2,2-dimethyl)chroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamid

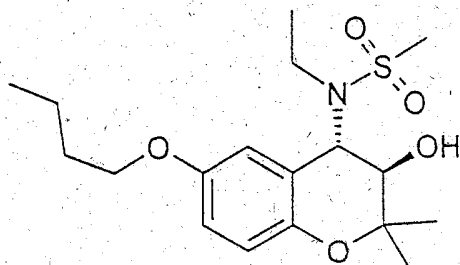
2,0 g (5 mmol) ($\pm$)-trans-N-(6-benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-methansulfonamidu (příklad 1) se hydrogenuje za normálního tlaku ve 200 ml směsi THF-methanol (1:1) v přítomnosti palladia na aktivním uhlí (5% Pd) až do skončení absorpce vodíku. Po odfiltrování katalyzátoru a zahuštění se získá 1,2 g produktu o t.t. 198-202 °C.

b) K roztoku 64 mg (2,7 mmol) 80% hydridu sodného v 6 ml DMF se přikape roztok 0,7 g (2,3 mmol) ($\pm$)-trans-N-[(3,6-dihydroxy-2,2-dimethyl)chroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamidu v 8 ml

DMF. Po jedné hodině se přidá 0,56 g (2,4 mmol) 4,4,4-trifluorbutyljodidu a směs se míchá přes noc při laboratorní teplotě. Pak se směs zahustí ve vakuu, zbytek se extrahuje EA a vodou a produkt se čistí chromatografií na silikagelu. Získá se 0,71 g ($\pm$)-trans-N-[3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluor-butoxy)-chroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 161-163 °C.

Příklad 14

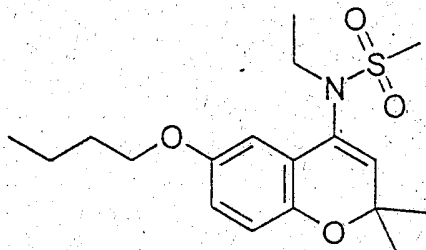
($\pm$)-trans-N-(6-Butoxy-3-Hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-ethyl-methansulfonamid



Titulní sloučenina se připraví z 6-butoxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu (příklad 5d) a ethylamidu kyseliny methansulfonové analogicky jak je popsáno v příkladu 5e. Chromatografií na silikagelu ve směsi methylenchlorid-methanol (97:3) se získá produkt o t.t. 139-140 °C.

Příklad 15

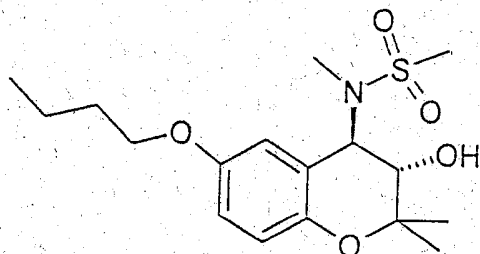
N-(6-Butoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-N-ethyl-methansulfonamid



Tato sloučenina vzniká jako vedlejší produkt při přípravě sloučeniny v příkladu 14 a při tam popsané chromatografii se získá jako nejméně polární složka. T.t. 68-70 °C.

Příklad 16

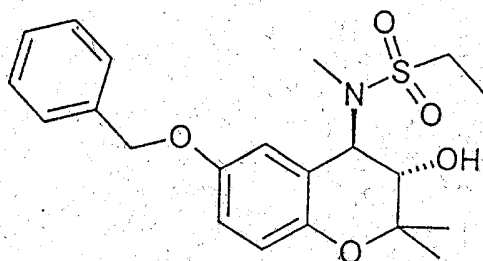
(3S,4R)-(-)-N-(6-Butoxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-
-N-methyl-methansulfonamid



- a) (3S,4S)-(-)-6-Butoxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychroman
K roztoku 4,6 g (20 mmol) 6-butoxy-2,2-dimethyl-2H-chromenu
(příklad 5b) a 0,5 g (0,8 mmol) (S,S)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-
butylsalicyliden)-1,2-diaminocyklohexan-mangan(III)chloridu
(Jacobsenův katalyzátor) ve 20 ml methylenchloridu se při 0 °C
přidá 76 ml (42 mmol) 0,55 M roztoku chlornanu sodného,
nastaveného na pH 11,3 dinatriumhydrogenfosfátem. Reakční směs
se intenzivně míchá 3 hodiny, pak se organická fáze oddělí a
vodná vrstva se ještě dvakrát extrahuje methylenchloridem.
Chromatografie surového produktu na silikagelu ve směsi
cyklohexan-EA (9:1) poskytne 1,6 g (3S,4S)-(-)-6-butoxy-2,2-
-dimethyl-3,4-epoxychromanu, jehož optická rotace je -14,9°
(c=0,6, methanol).
- b) Z 1 g (3S,4S)-(-)-6-butoxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu se
analogicky jak je popsáno v příkladu 5e připraví 0,7 g (3S,4R)-
(-)-N(6-butoxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-
methansulfonamidu. T.t. 152-154 °C; optická rotace je -9,9°
(c=0,5, methanol).

Příklad 17

(3S,4R)-(-)-N-(6-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-ethansulfonamid



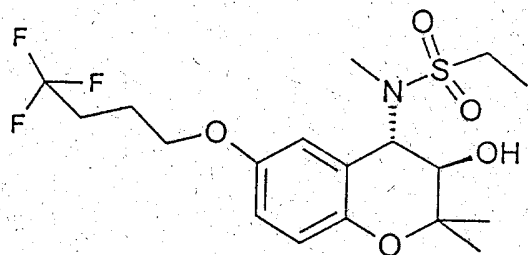
a) (3S,4S)-6-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychroman

Tento chirální epoxid (2,3 g) se připraví z 5,0 g 6-benzyloxy-2,2-dimethyl-2H-chromenu (příklad 1d) analogicky jak je popsáno v příkladu 16.

b) Směs 1,0 g (37 mmol) (3S,4S)-6-benzyloxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu, 1,45 g (74 mmol) N-methyl-N-trimethylsilyl-ethansulfonamidu a 1,17 g (37 mmol) trihydrátu tetrabutylamoniumfluoridu v 5 ml THF se zahřívá 15 hodin na 60 °C. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek rozdělí na sloupci silikagelu a produkt se překrystaluje z isopropanolu. Získá se 0,4 g (3S,4R)-(+)-N-(6-benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-ethansulfonamidu, t.t. 172-174 °C; optická rotace je -40,8°.

Příklad 18

(3R,4S)-(+)-N-[3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorobutoxy)chroman-4-yl]-N-methyl-ethansulfonamid



a) (3R,4R)-6-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychroman

se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 18a, s tím rozdílem, že se použije (R,R)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butylsalicyliden)-1,2-diaminocyklohexan-mangan(III)chlorid.

b) (3R,4S)-(+)-N-(6-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-ethansulfonamid

K roztoku 2,1 g (17 mmol) N-methyl-ethansulfonamidu a 0,2 g (6,7 mmol) 80% hydridu sodného v 6,5 ml DMSO se přidá roztok 3,7 g (13 mmol) (3R,4R)-6-benzyloxy-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu v 6,5 ml DMSO. Směs se zahřívá 20 hodin na 60 °C, nalije do 300 ml vody a vpadlý produkt se odsaje. Přечиštění chromatografií na silikagelu v cyklohexan-EA (8:2) poskytne 1,9 g (3R,4S)-(+)-N-(6-benzyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-ethansulfonamidu, t.t. 165-167 °C.

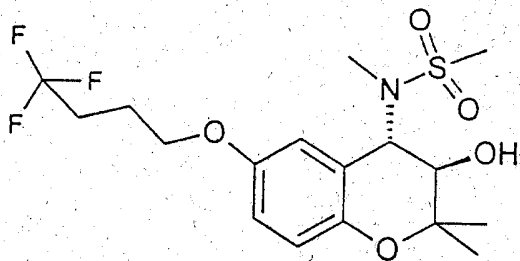
c) (3R,4S)-(+)-N-(3,6-Dihydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-ethansulfonamid

Benzylether (1,7 g), získaný v předchozím experimentu, se hydrogenuje analogicky jak je popsáno v příkladu 13a, čímž se získá 1,3 g titulní sloučeniny.

d) Analogicky jak je popsáno v příkladu 13b se 1,15 g (3R,4S)-(+)-N-(3,6-dihydroxy-2,2-dimethylchroman-4-yl)-N-methyl-ethansulfonamidu alkyluje 4,4,4-trifluorbutyljodidem, čímž se získá 1,1 g (3R,4S)-(+)-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)chroman-4-yl]-N-methyl-ethansulfonamidu, t.t. 173-174 °C; optická rotace +20,9°.

Příklad 19

(3R,4S)-(+)-N-[3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluor-butoxy)chroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamid



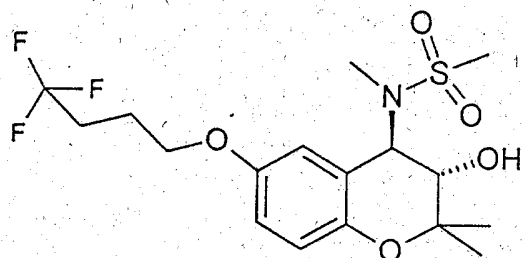
- a) 6-(4,4,4-Trifluorbutoxy)-2,2-dimethylchroman-4-on
K roztoku 2,65 g (88 mmol) 80% hydridu sodného ve 170 ml DMF se přikape roztok 13,4 g (70 mmol) 2,2-dimethyl-6-hydroxychroman-4-onu (příklad 1a) ve 250 ml DMF. Směs se míchá 1 hodinu při laboratorní teplotě a pak se přidá 14,6 g (76 mmol) 4,4,4-trifluorbutylbromidu. Po stání přes noc při laboratorní teplotě se reakční směs nalije do 3 litrů vody a nechá se opět přes noc stát. Vypadlý produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 20,0 g 6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethyl-chroman-4-onu.
- b) 6-(4,4,4-Trifluorbutoxy)-2,2-dimethylchroman-4-ol
Roztok 20 g (66 mmol) 6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethylchroman-4-onu a 2,5 g (66 mmol) borohydridu sodného ve 100 ml methanolu se míchá přes noc při laboratorní teplotě. Pak se reakční směs nalije do ledové vody, přidá se chlorid sodný a produkt se extrahuje čtyřikrát do EA. Po vysušení organické fáze a odpaření rozpouštědla se získá 19,5 g 6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethylchroman-4-olu.
- c) 6-(4,4,4-Trifluorbutoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen
K roztoku 19,5 g (64 mmol) 6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethylchroman-4-olu ve 200 ml toluenu se přidá 0,2 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a směs se zahřívá 2,5 hodiny na 100 °C. Po ochlazení se směs extrahuje dvakrát 120 ml porcemi roztoku bikarbonátu sodného a míchá se s aktivním uhlím. Následná filtrace a odpaření rozpouštědla poskytne 16,7 g 6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromenu.
- d) (3R,4R)-(+)-6-(4,4,4-Trifluorbutoxy)-2,2-dimethyl-3,4-epoxychroman
K roztoku 2,86 g (10 mmol) 6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromenu a 0,26 g (0,4 mmol) (R,R)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butylsalicyliden)-1,2-diaminocyklohexan-mangan(III)chloridu (Jacobsenův katalyzátor) v 11 ml methylenchloridu se při 0 °C přikape 38,5 ml (22 mmol) 0,55 M roztoku chlornanu sodného, jehož pH je nastaveno na hodnotu 11,3 dinatriumhydrogenfosfátem a reakční směs se pak 1 hodinu

intenzívně míchá. Organická fáze se pak oddělí a vodná vrstva se ještě jednou extrahuje trochou methylenchloridu. Katalyzátor se odstraní prolitím organické fáze přes krátký sloupec silikagelu a odpovídající frakce se zahustí ve vakuu. Získá se tak 1,65 g (3R,4R)-(+)-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu ve formě voskovité tuhé látky; optická otáčivost asi $+13^\circ$ ($c=0,5$, methanol).

e) K suspenzi 0,065 g (2,7 mmol) 80% hydridu sodného ve 3 ml DMSO se v atmosféře argonu přidá 0,77 g (7,1 mmol) methylamidu kyseliny methansulfonové a směs se míchá 20 minut při laboratorní teplotě. Pak se přikape roztok 1,65 g (5,5 mmol) (3R,4R)-(+)-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu v 5 ml DMSO, směs se nechá stát 4 dny při laboratorní teplotě a pak se ještě zahřívá 9 hodin na 45°C . Nakonec se směs nalije do vody, sraženina se odsaje a dobře vysuší ve vakuu, čímž se získá 1,9 g (3R,4S)-(+)-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)chroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamidu, který se překrystaluje z malého množství isopropanolu. Výtěžek 1,4 g, t.t. $178-179^\circ\text{C}$, optická čistota (chirální HPLC) je 100 %.

Příklad 20

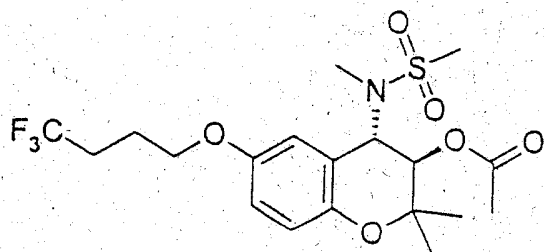
(3S,4R)-(+)-N-[3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluor-butoxy)chroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamid



Titulní sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 20, s tím rozdílem, že se jako epoxidační katalyzátor použije (S,S)-(-)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butyl-salicyliden)-1,2-diaminocyklohexan-mangan(III)chlorid. T.t. 179°C , optická čistota (chirální HPLC) je 100 %.

Příklad 21

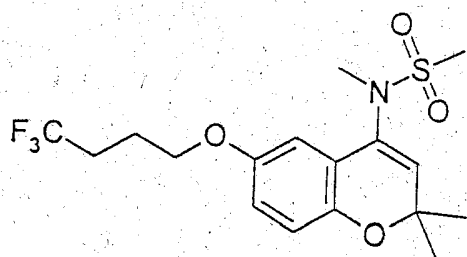
(±)-trans-N-[3-Acetoxy-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethylchroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamid



Reakce 3,5 g (±)-trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)chroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamidu (příklad 13) a 28 ml acetanhydridu v 55 ml pyridinu se provede analogicky jak je popsáno v příkladu 2 a poskytne 3,7 g (±)-trans-N-[3-acetoxy-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethylchroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 106 °C.

Příklad 22

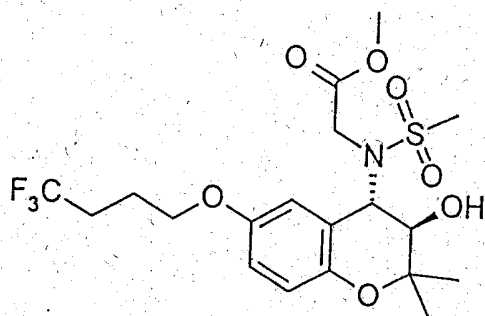
N-[6-(4,4,4-Trifluorbutoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl]-N-methyl-methansulfonamid



Roztok 3,5 g (±)-trans-N-[3-acetoxy-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethylchroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamidu (příklad 21) a 6,8 g DBU ve 30 ml toluenu se zahřívá 20 hodin na 100 °C. Reakční směs se zředí EA a promyje se zředěnou kyselinou solnou až do kyselé reakce vodné fáze. Po promytí roztokem bikarbonátu sodného, vysušení síranem hořečnatým, odpaření rozpouštědla a rozmíchání zbytku s heptanem se získá 1,7 g N-[6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl]-N-methyl-methansulfonamidu, t.t. 118 °C.

Příklad 23

Methylester kyseliny (3R,4S)-{[3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)chroman-4-yl]-methansulfonyl-amino}octové



a) (3R,4S)-N-[3-Hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)chroman-4-yl]methansulfonamid

K suspenzi 0,2 g (6,6 mmol) 80% hydridu sodného v 3,5 ml DMSO se v argonové atmosféře přidá 0,82 g (8,6 mmol) methansulfonamidu a směs se míchá 30 minut při laboratorní teplotě. Pak se přikape roztok 2,0 g (6,6 mmol) (3R,4R)-(+)-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-2,2-dimethyl-3,4-epoxychromanu (příklad 19d) v 6 ml DMSO a směs se zahřívá 20 hodin na 60 °C. Pak se směs nalije do vody, vypadlá sraženina se odsaje a vysuší ve vakuu, čímž se získá 1,6 g (3R,4S)-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)chroman-4-yl]methansulfonamidu, t.t. 186 °C.

b) Roztok 0,5 g (1,3 mmol) produktu z předchozí preparace a 0,05 g (1,7 mmol) 80% hydridu sodného v 5 ml DMF se míchá 1 hodinu při laboratorní teplotě. Pak se přidá 0,2 g (1,3 mmol) bromoctanu methylnatého a reakční směs se míchá přes noc při laboratorní teplotě. Po zpracování a přečištění chromatografií na silikagelu se získá 0,2 g methylesteru kyseliny (3R,4S)-{[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)chroman-4-yl]-methansulfonyl-amino}octové.

Příklad 24

Analogickými postupy, které jsou popsány výše, se mohou připravit další sloučeniny, z nichž zvláštní význam mají následující:

- a) trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-chroman-4-yl]-N-ethyl-methansulfonamid;
- b) trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-chroman-4-yl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-methansulfonamid;
- c) trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-chroman-4-yl]-N-propyl-methansulfonamid;
- d) trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-chroman-4-yl]-N-ethyl-ethansulfonamid;
- e) trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-chroman-4-yl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-ethansulfonamid;
- f) trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-chroman-4-yl]-N-propyl-ethansulfonamid;
- g) trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(3,3,3-trifluorpropoxy)-chroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamid;
- h) trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(3,3,3-trifluorpropoxy)-chroman-4-yl]-N-ethyl-methansulfonamid;
- i) trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(cyklopropylmethoxy)-chroman-4-yl]-N-methyl-methansulfonamid;
- j) trans-N-[3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-(cyklopropylmethoxy)-chroman-4-yl]-N-methyl-ethansulfonamid.

Farmakologické studie

I_{SK} -Kanály z lidského materiálu, z krys a z morčat se exprimují v oocytech drápatky. Za tím účelem se oocyty z *Xenopus laevis* nejprve izolují a defolikulují. Pak se do těchto oocytů injikuje in vitro syntetizovaná I_{SK} -kodovaná RNA. Po 2 - 8 dnech exprese I_{SK} -proteinu se na oocytech změří I_{SK} -proudy ("Zwei Mikroelektroden Voltage-Clamp" technikou). I_{SK} -Kanály se přitom aktivují zpravidla 15vteřinovými skoky napětí na -10 mV.

Lázeň se propláchne následujícím roztokem: NaCl 96 mM, KCl 2mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (titrováno NaOH na pH 7,5). Tyto pokusy se provádějí při laboratorní teplotě.

K získání dat a analýze se používají následující přístroje: zesilovač Geneclamp (Axon Instruments, Foster City, USA) a MacLab D/A měnič a software (ADInstruments, Castle Hill, Austrálie). Testované sloučeniny podle vynálezu se vnášejí v různých koncentracích do lázně. Účinnost sloučenin se vypočte jako procentuelní inhibice kontrolního I_{SK}-proudu, který se získá, když roztok neobsahuje žádnou testovanou látku. Data se pak extrapolují podle Hillovy rovnice, čímž se získají hodnoty inhibiční koncentrace IC₅₀ pro jednotlivé sloučeniny.

Literatura:

A.E.Busch, H.-G.Kopp, S.Waldegger, I.Samarzija, H.Süßbrich, G.Raber, K.Kunzelmann, J.P.Ruppersberg a F.Lang; "Inhibition of both exogenously expressed I_{SK} and endogenous K⁺ channels in *Xenopus* oocytes by isosorbiddinitrate"; J. Physiol. 491 (1995), 735-741;

T. Takumi, H.Ohkubo a S.Nakanishi; "Cloning of a membrane protein that induces a slow voltage-gated potassium current"; Science 242 (1989), 1042-1045;

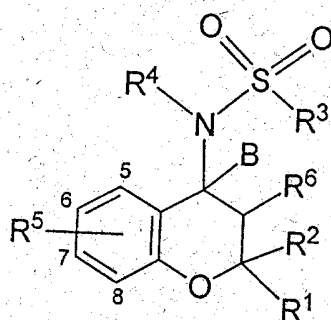
M.D.Varnum, A.E.Busch, C.T.Bond, J.Maylie a J.P.Adelman; "The minK channel underlies the cardiac potassium current and mediates species-specific responses to protein kinase"; C. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 (1993), 11528-11532.

Popsaným způsobem byly za použití lidského I_{SK}-proteinu změřeny pro sloučeniny podle vynálezu následující hodnoty IC₅₀:

Sloučenina	IC ₅₀
Příklad 1	0,2
příklad 2	13
příklad 3	6,5
příklad 4	1,6
příklad 5	0,25
příklad 6	>10
příklad 7	1,6
příklad 8	0,9
příklad 9	2,6
příklad 10	0,4
příklad 11	1,6
příklad 12	0,8
příklad 13	0,2
příklad 14	0,2
příklad 15	1,3
příklad 16	0,4
příklad 17	0,4
příklad 18	0,1
příklad 19	0,1
příklad 20	0,4
příklad 21	~10
příklad 22	0,6
příklad 23a	1,7

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny vzorce I



(I)

kde substituent R^5 je připojen v jedné z poloh, označených 5, 6, 7 nebo 8, a kde substituenty mají následující význam:

R^1 a R^2

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

nebo

R^1 a R^2

společně tvoří alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 uhlíkovými atomy;

R^3 je skupina $R^{10}-C_nH_{2n}-NR^{11}-$ nebo skupina $R^{10}-C_nH_{2n}-$,
kde jedna skupina CH_2 ve skupinách C_nH_{2n} může být
nahrazena atomem -O-, skupinou -CO-, atomem -S-,
skupinou -SO-, skupinou -SO₂- nebo skupinou -NR^{12a}-;
příčemž R^{12a} je atom vodíku, methylová skupina nebo
ethylová skupina;

R^{10} je atom vodíku, methylová skupina, cykloalkylová
skupina se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku,
trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina
nebo heptafluorpropylová skupina;

n je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10;

R^{11} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1,
2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku;

nebo

R^{10} a R^{11}

spolu tvoří jednu vazbu, pokud n není menší než 3;

nebo

R^3 společně s R^4

tvoří alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy
uhlíku,

kde jedna skupina CH_2 v alkylenovém řetězci může být
nahrazena atomem -O-, skupinou -CO-, atomem -S-,
skupinou -SO-, skupinou -SO₂- nebo skupinou -NR^{12a}-;
příčemž R^{12a} je atom vodíku, methylová skupina nebo
ethylová skupina;

R^4 je skupina $R^{13}-C_rH_{2r}$,

kde jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem $-\text{O}-$, skupinou $-\text{CH}=\text{CH}-$, skupinou $-\text{C}\equiv\text{C}-$, skupinou $-\text{CO}-$, skupinou $-\text{CO}-\text{O}-$, skupinou $-\text{O}-\text{CO}-$, atomem $-\text{S}-$, skupinou $-\text{SO}-$, skupinou $-\text{SO}_2-$, nebo skupinou $-\text{NR}^{14}-$; kde R^{14} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

R^{13} je methylová skupina, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, cykloalkylová skupina se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupina $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, fenylová skupina nebo dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku,

příčemž fenylová skupina a dusíkatý heterocyklus jsou buď nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15} a R^{16}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH_2 může být nahrazena atomem $-\text{O}-$, atomem $-\text{S}-$, skupinou $-\text{NH}-$, skupinou $-\text{N}(\text{methyl})-$ nebo skupinou $-\text{N}(\text{benzyl})-$;

r je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 nebo 20;

R^5 je skupina $-\text{Y}-\text{C}_s\text{H}_{2s}-\text{R}^{18}$ nebo fenylová skupina, která je buď nesubstituovaná nebo je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny

obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

Y je atom -O-, atom -S- nebo skupina $-\text{NR}^{10c}-$; přičemž R^{10c} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

s je 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8;

R^{18} je atom vodíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, cykloalkylová skupina se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupina $-\text{COOR}^{21}$, skupina $\text{NR}^{15a}\text{R}^{16a}$, nesubstituovaný dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo thienylová skupina,

přičemž fenylová a thienylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15a} a R^{16a}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH_2 může být nahrazena atomem -O-, atomem -S-, skupinou -NH-, skupinou -N(methyl)- nebo skupinou -N(benzyl)-;

R^{21} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2, nebo 3 atomy uhlíku;

R^6 je skupina OR^{10d} nebo skupina $OCOR^{10d}$;
kde R^{10d} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2, nebo
3 atomy uhlíku;

B je atom vodíku;

nebo

R^6 a B

spolu tvoří vazbu;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, kde

R^1 a R^2

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, trifluormethylová
skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová
skupina, nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5
nebo 6 atomů uhlíku;

nebo

R^1 a R^2

společně tvoří alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
9 nebo 10 uhlíkovými atomy;

R^3 je skupina $R^{10}-C_nH_{2n}$, kde

R^{10} je methylová skupina, trifluormethylová skupina,
pentafluorethylová skupina nebo heptafluorpropylová
skupina;

n je nula, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6;

R^4 je skupina $R^{13}-C_rH_{2r}$,

kde jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být
nahrazena atomem -O-, skupinou -CH=CH-, skupinou
-C≡C-, skupinou -CO-, skupinou -CO-O-, skupinou
-O-CO-, atomem -S-, skupinou -SO-, skupinou -SO₂-
nebo skupinou -NR¹⁴-;

kde R^{14} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

R^{13} je methylová skupina, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová skupina, cykloalkylová skupina se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupina $NR^{15}R^{16}$, fenylová skupina nebo dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku,

příčemž fenylová skupina a dusíkatý heterocyklus jsou buď nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15} a R^{16}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH_2 může být nahrazena atomem $-O-$, atomem $-S-$, skupinou $-NH-$, skupinou $-N(methyl)-$ nebo skupinou $-N(benzyl)-$;

r je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nebo 12;

R^5 je skupina $-Y-C_6H_4-R^{18}$ nebo fenylová skupina, která je buď nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou

skupinu, methylsulfonylovou skupinu a
methylsulfonylaminovou skupinu;

Y je atom -O- nebo atom -S-;

s je 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, nebo 8;

R¹⁸ je atom vodíku, trifluormethylová skupina,
pentafluorethylová skupina, heptafluorpropylová
skupina, cykloalkylová skupina se 3, 4, 5, 6, 7 nebo
8 atomy uhlíku, skupina -COOR²¹, skupina NR^{15a}R^{16a},
nesubstituovaný dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo
thienylová skupina,

příčemž fenylová a thienylová skupina jsou
nesubstituované nebo jsou substituované jedním
nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny
obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu,
atom jodu, trifluormethylovou skupinu,
methylovou skupinu, methoxylovou skupinu,
sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou
skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15a} a R^{16a}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových
skupinách, ze kterých jedna skupina CH₂ může být
nahrazena atomem -O-, atomem -S-, skupinou -NH-,
skupinou -N(methyl)- nebo skupinou -N(benzyl)-;

R²¹ je alkylová skupina s 1, 2, nebo 3 atomy
uhlíku;

R⁶ je skupina OR^{10d} nebo skupina OCOR^{10d},
kde R^{10d} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2, nebo
3 atomy uhlíku;

B je atom vodíku;

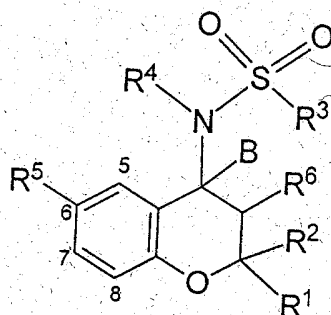
nebo

R^6 a B

spolu tvoří vazbu;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

3. Sloučeniny vzorce I. podle nároků 1 nebo 2, ve kterých je substituent R^5 vázán v poloze označené 6, tedy sloučeniny vzorce Ia



Ia

kde substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a B jsou definovány v nároku 2;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

4. Sloučeniny vzorce Ia podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, kde

R^1 a R^2

nezávisle na sobě jsou atom vodíku, trifluormethylová skupina nebo alkylová skupina obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

nebo

R^1 a R^2

společně tvoří alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5 nebo 6 uhlíkovými atomy;

R^3 je skupina $R^{10}-C_nH_{2n}$, kde

R^{10} je methylová skupina nebo trifluormethylová skupina;

n je nula, 1 nebo 2;

R^4 je skupina $R^{13}-C_rH_{2r}$,

kde jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem $-O-$, skupinou $-CO-$, skupinou $-CO-O-$, skupinou $O-CO-$, atomem $-S-$, skupinou $-SO-$, skupinou $-SO_2-$, nebo skupinou $-NR^{14}-$;

kde R^{14} je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku;

R^{13} je methylová skupina, trifluormethylová skupina, skupina $NR^{15}R^{16}$, fenylová skupina nebo dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku,

příčemž fenylová skupina a dusíkatý heterocyklus jsou buď nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu NH_2 , hydroxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15} a R^{16}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH_2 může být nahrazena atomem $-O-$, atomem $-S-$, skupinou $-NH-$, skupinou $-N(methyl)-$ nebo skupinou $-N(benzyl)-$;

r je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8;

R^5 je skupina $-Y-C_sH_{2s}-R^{18}$;

Y je atom $-O-$;

s je 1, 2, 3, 4, 5, nebo 6;

R^{18} je atom vodíku, trifluormethylová skupina, skupina $-\text{COOR}^{21}$, skupina $\text{NR}^{15a}\text{R}^{16a}$, nesubstituovaný dusíkatý heterocyklus s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomy uhlíku, fenylová skupina nebo thienylová skupina, přičemž fenylová a thienylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminovou skupinu;

R^{15a} a R^{16a}

společně tvoří řetězec o 4 nebo 5 methylenových skupinách, ze kterých jedna skupina CH_2 může být nahrazena atomem $-\text{O}-$, atomem $-\text{S}-$, skupinou $-\text{NH}-$, skupinou $-\text{N}(\text{methyl})-$ nebo skupinou $-\text{N}(\text{benzyl})-$;

R^{21} je alkylová skupina s 1, 2, nebo 3 atomy uhlíku;

R^6 je skupina OH ;

B je atom vodíku;

nebo

R^6 a B

spolu tvoří vazbu;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

5. Sloučeniny vzorce Ia podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, kde

R^1 a R^2

jsou methylové skupiny;

R^3 je methylová skupina nebo ethylová skupina;

R^4 je skupina $\text{R}^{13}-\text{C}_r\text{H}_{2r}$,

kde jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem $-\text{O}-$, skupinou $-\text{CO}-$, skupinou $-\text{CO}-\text{O}-$, nebo skupinou $-\text{O}-\text{CO}-$;

R^{13} je methylová skupina nebo trifluormethylová skupina;

r je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8;

R^5 je skupina $-\text{Y}-\text{C}_s\text{H}_{2s}-\text{R}^{18}$;

Y je atom $-\text{O}-$;

s je 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6;

R^{18} je atom vodíku, trifluormethylová skupina, skupina $-\text{COOR}^{21}$, fenylová skupina nebo thienylová skupina, přičemž fenylová a thienylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu;

R^{21} je alkylová skupina s 1, 2, nebo 3 atomy uhlíku;

R^6 a B

spolu tvoří vazbu;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

6. Sloučeniny vzorce Ia podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, kde

R^1 a R^2

jsou methylové skupiny;

R^3 je methylová skupina nebo ethylová skupina;

R^4 je skupina $\text{R}^{13}-\text{C}_r\text{H}_{2r}$,

kde jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem $-\text{O}-$, skupinou $-\text{CO}-$, skupinou $-\text{CO}-\text{O}-$, nebo skupinou $-\text{O}-\text{CO}-$;

R^{13} je methylová skupina nebo trifluormethylová skupina;

r je nula, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8;

R^5 je skupina $-\text{Y}-\text{C}_s\text{H}_{2s}-\text{R}^{18}$;

Y je atom $-\text{O}-$;

s je 1, 2, 3, 4, 5, nebo 6;

R^{18} je atom vodíku, trifluormethylová skupina, fenylová skupina nebo thienylová skupina,

příčemž fenylová skupina a thienylová skupina jsou nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo dvěma substituenty, zvolenými ze skupiny obsahující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu;

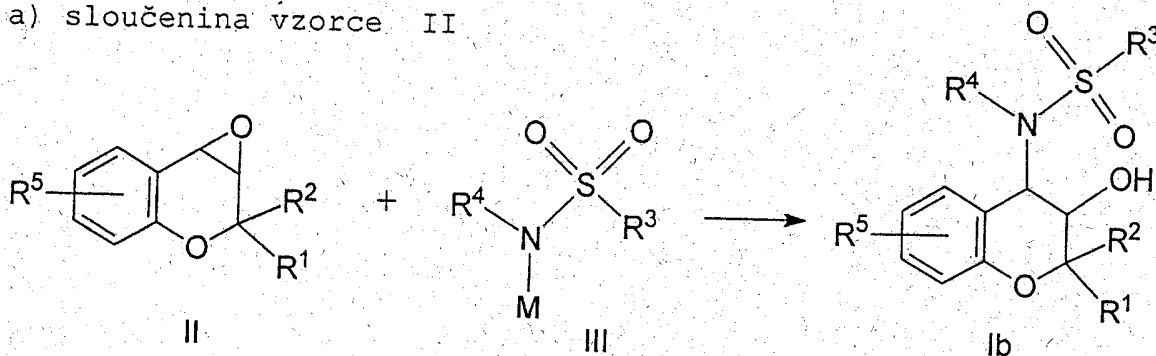
R^6 je skupina OH ;

B je atom vodíku;

a jejich fyziologicky přijatelné sole.

7. Způsob přípravy sloučenin vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

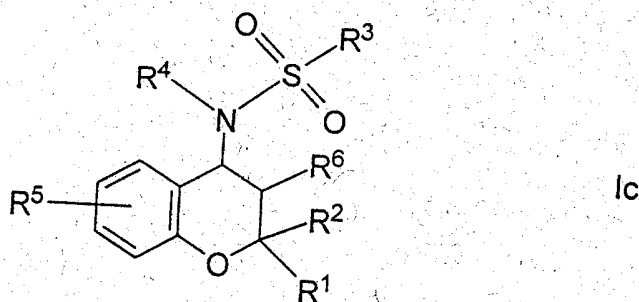
a) sloučenina vzorce II



kde R^1 , R^2 a R^5 mají stejný význam jako v nárocích 1 až 6, se nechá reagovat ss sulfonamidem vzorce III, kde R^3 a R^4 mají stejný význam jako v nárocích 1 až 6 a M je atom vodíku, ekvivalent kovu nebo trialkylsilylový zbytek, čímž vznikne chromanol vzorce Ib;

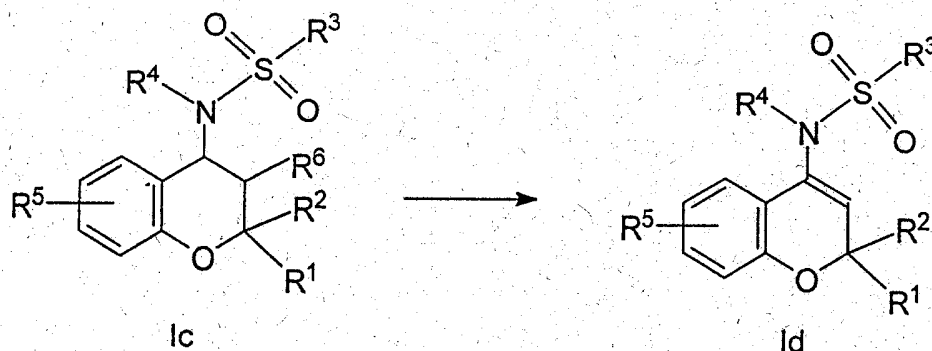
nebo

b) sloučenina vzorce Ib se nechá reagovat s alkylačním činidlem vzorce R^{10d} -L nebo acylačním činidlem vzorce R^{10d} -COL resp. anhydridem vzorce $(R^{10d}-CO)_2O$, kde R^{10d} má stejný význam jako v nárocích 1 až 4 a L je nukleofugní odcházející skupina, a to o sobě známým způsobem ve smyslu alkylační resp. acylační reakce, čímž vznikne sloučenina vzorce Ic, kde R^6 je skupina OR^{10d} nebo $OCOR^{10d}$;



nebo

c) sloučenina vzorce Ic



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají stejný význam jako v nárocích 1 až 6 a R^6 znamená $OCOCH_3$, se přemění ve smyslu eliminační reakce na sloučeninu vzorce Id, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají stejný význam jako v nárocích 1 až 6.

8. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a jejich fyziologicky přijatelné sole k použití jako léčiva.
9. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství alespoň jedné sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, a/nebo její fyziologicky přijatelné soli, jako účinné složky, spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči a přísadami, a eventuelně s jednou nebo více dalšími farmakologicky účinnými látkami.
10. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku s blokačním účinkem na K^+ -kanál, který se použije k léčbě a profylaxi chorob, zprostředkovaných K^+ -kanálem.
11. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku inhibujícího sekreci žaludeční kyseliny.
12. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku pro léčbu a profylaxi vředové choroby žaludku a zažívacího traktu.
13. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku pro léčbu a profylaxi refluxní ezofagitidy.
14. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku pro léčbu a profylaxi průjmových onemocnění.

15. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku pro léčbu a profylaxi všech typů arytmií, včetně atriálních, ventrikulárních a supraventrikulárních arytmií.
16. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku pro léčbu a profylaxi poruch srdečního rytmu, které mohou být odstraněny prodloužením akčního potenciálu.
17. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku pro léčbu a profylaxi atriální fibrilace nebo atriálního flutteru.
18. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku pro léčbu a profylaxi reentry-arytmií nebo pro zabránění náhlé zástavy srdce v důsledku komorové fibrilace.
19. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku pro léčbu srdeční nedostatečnosti, zejména městnavého srdečního selhání (congestive heart failure).
20. Použití sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčebného prostředku pro inhibici stimulované sekrece žaludeční kyseliny, pro léčbu nebo profylaxi vředů žaludku nebo trávicího traktu, refluxní ezofagitidy, průjmových onemocnění, pro léčbu nebo profylaxi arytmií, včetně atriálních, ventrikulárních a supraventrikulárních arytmií, atriální fibrilace a atriálního

flutteru a reentry-arytmií, nebo pro zabránění náhlé srdeční zástavy v důsledku komorové fibrilace.

21. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství alespoň jedné sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli spolu s beta-blokátorem, jako účinné složky, ve směsi s farmaceuticky přijatelnými nosiči a přísadami.