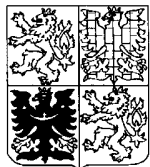


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.04.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.05.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19820064**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02940**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/57102**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4101

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 233/90

C 07 D 233/68

A 61 K 31/415

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:

Weichert Andreas, Egelsbach, DE;
Lang Hans Jochen, Hofheim, DE;
Petry Stefan, Frankfurt am Main, DE;
Schwark Jan-Robert, Kelkheim, DE;
Kleemann Heinz-Werner, Bischofsheim, DE;
Faber Sabine, Idstein, DE;
Jansen Hans-Willi, Niedernhausen, DE;

(74) Zástupce:

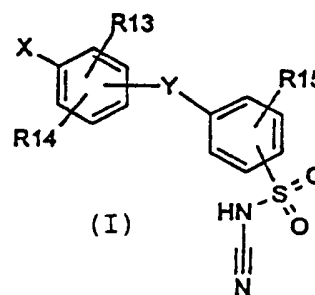
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované sulfonylkyanamidy, způsob jejich
přípravy a farmaceutický prostředek, který je
obsahuje**

(57) Anotace:

Vynález se týká sloučenin vzorce I, kde symboly jsou definovány v patentových nárocích. Sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory natrium-dependentního bikarbonát/chloridového měniče a mohou být použity jako léčiva pro profylaxi nebo léčbu širokého spektra nemocí, například pro léčbu a/nebo profylaxi infarktu myokardu, anginy pectoris, nemocí způsobených ischemií, dýchacích poruch, srdeční ischemie, ischemie periferní i centrální nervové soustavy a mrtvice, ischemie periferních orgánů a končetin, a nemocí, způsobených primárně nebo sekundárně proliferací buněk, pro léčbu šoku, pro použití během chirurgických zákroků a transplantace orgánů, nebo pro konzervaci a uchovávání transplantátů pro chirurgické zákroky.



2000-4101

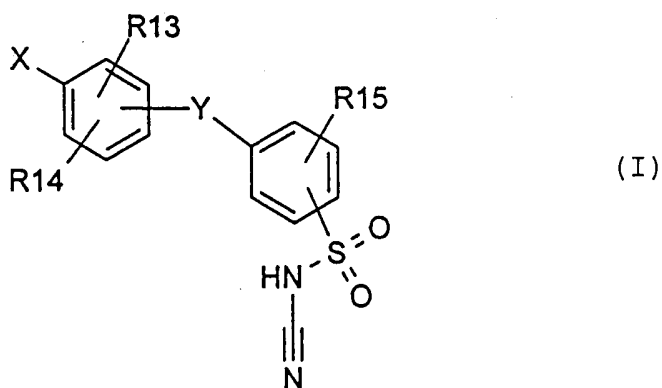
Substituované sulfonylkyanamidy, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

Oblast techniky

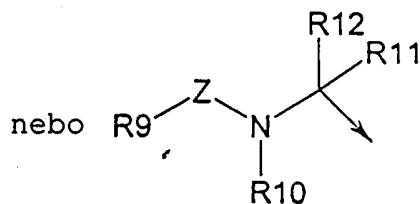
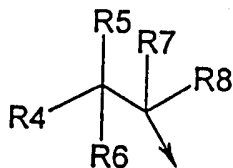
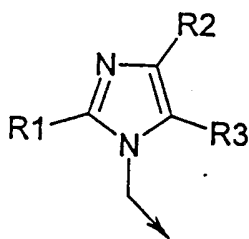
Vynález se týká substituovaných sulfonylkyanamidů, způsobu jejich přípravy a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin vzorce I



kde X je



R(1) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku; nebo skupina $-C_aH_{2a}$ -fenyl,

příčemž fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu,

skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $\text{NR}(19)\text{R}(20)$;

$\text{R}(19)$ a $\text{R}(20)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku, nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku; a je rovno nule, 1 nebo 2;

nebo

$\text{R}(1)$ je skupina $-\text{C}_6\text{H}_{2b}$ -heteroaryl obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku,

příčemž heteroarylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $\text{NR}(21)\text{R}(22)$;

$\text{R}(21)$ a $\text{R}(22)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku; a b je rovno nule, 1 nebo 2;

nebo

$\text{R}(1)$ je skupina $-\text{C}_c\text{H}_{2c}$ -cykloalkyl obsahující 3, 4, 5, 6, nebo 7 atomů uhlíku; a

c je rovno nule, 1 nebo 2;

$\text{R}(2)$ a $\text{R}(3)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{NO}_2$, skupina $\text{CH}_2\text{OR}(23)$, skupina $\text{CO}-\text{R}(24)$ nebo skupina $\text{O}-\text{R}(25)$; kde

$\text{R}(23)$ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

$\text{R}(24)$ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, skupina $\text{OR}(26)$ nebo fenylová skupina;

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými

substituenty z řady 1 - 3 substituentů ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $\text{NR}(27)\text{R}(28)$; kde

$\text{R}(27)$ a $\text{R}(28)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(26)$ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, nebo 8 atomů uhlíku;

$\text{R}(25)$ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina;

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $\text{NR}(29)\text{R}(30)$; kde

$\text{R}(29)$ a $\text{R}(30)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

nebo

$\text{R}(25)$ je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $\text{NR}(31)\text{R}(32)$; kde

$\text{R}(31)$ a $\text{R}(32)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

nebo

$\text{R}(2)$ a $\text{R}(3)$ nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina

obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina
-C₆H_{2d}-fenyl,

příčemž fenylová část je nesubstituovaná nebo je
substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty
ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu,
skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina,
hydroxylová skupina nebo skupina NR(33)R(34), kde

R(33) a R(34) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo
alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

d je rovno nule, 1 nebo 2;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina -C₆H_{2e}-heteroaryl,
obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku,

kde heteroarylová část je nesubstituovaná nebo je
substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty
ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu,
skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina,
hydroxylová skupina nebo skupina NR(35)R(36);

R(35) a R(36) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo
alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

a

e je rovno nule, 1 nebo 2;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina -SO_f-R(37),

kde R(37) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
nebo 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4,
5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina -C₉H_{2g}-fenyl,

kde fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná
1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny
atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina
CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová
skupina nebo skupina NR(38)R(39);

kde R(38) a R(39) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

f je rovno nule, 1 nebo 2; a

g je rovno nule, 1 nebo 2;

R(4) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, skupina $-C_1H_{2i}$ -cykloalkyl obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-C_1H_{2i}$ -fényl, kde

fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina $SO_3R(48)$, skupina $OR(49)$, skupina $NR(50)R(51)$, skupina $-CN$, skupina $-NO_2$ nebo skupina $CO-R(52)$; kde

i je rovno nule, 1 nebo 2;

R(48) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo skupina $NR(53)R(54)$, kde

R(53) a R(54) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

j je rovno nule, 1 nebo 2;

R(49) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(50) a R(51) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(52) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina $OR(55)$, kde

R(55) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

nebo

R(4) a R(6) společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fluorenylovou skupinu;

R(5), R(6), R(7) a R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, skupina CF_3 , skupina O-R(56) , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, skupina $-\text{C}_k\text{H}_{2k}$ -fenyl,

kde fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(57)R(58) ;

kde R(57) a R(58) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

k je rovno nule, 1 nebo 2;

R(56) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(59)R(60) , kde

R(59) a R(60) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

nebo

R(56) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(61)R(62) ;

kde R(61) a R(62) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

nebo

R(5) a R(7) spolu tvoří druhou vazbu mezi uhlíkovými atomy, nesoucími zbytky R(6) a R(8), přičemž R(4), R(6) a R(8) jsou definovány výše;

R(9) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina $-C_{II}H_{2II-II}-A$, kde

II je rovno nule nebo 2; a

I je rovno nule, 1, 2, 3 nebo 4;

přičemž I se nerovná nule nebo 1, když II se rovná 2;

R(10) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo alkenylová skupina obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina $-C_mH_{2m-mm}-B$, kde

mm je rovno nule nebo 2; a

m je rovno nule, 1, 2, 3 nebo 4;

přičemž m se nerovná nule nebo 1, když mm se rovná 2;

R(11) a R(12) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

Z je karbonylová skupina nebo sulfonylová skupina;

A a B nezávisle na sobě jsou

1. arylová skupina obsahující 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 nebo 14 atomů uhlíku, s výhodou fenylová skupina, 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina;
2. skupina, definovaná v bodu 1, která je substituovaná 1, 2, nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina $SO_nR(63)$, skupina $OR(64)$,

skupina NR(65)R(66), skupina -CN, skupina -NO₂ nebo skupina CO-R(67);

3. heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku;
4. skupina definovaná v bodu 3, která je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(68)R(69);
5. cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku;
6. skupina O-R(70); nebo
7. skupina O-R(71);

n je rovno nule, 1 nebo 2;

R(70) a R(71) nezávisle na sobě jsou:

1. atom vodíku;
2. alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;
3. skupina -C_oH_{2o-oo}-fenyl, kde
 - oo je rovno nule nebo 2; a
 - o je rovno nule, 1, 2, 3 nebo 4;
 - příčemž o se nerovná nule nebo 1, když oo je rovno 2;
4. skupina definovaná v bodu 3, přičemž fenylová část je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, skupina SO_pR(72), skupina OR(73), skupina NR(74)R(75), skupina -CN, skupina -NO₂ nebo skupina CO-R(76); nebo
5. alkenylová skupina, obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

R(63) a R(72) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina NR(77)R(78);

R(67) a R(76) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina OR(89);

R(89) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

R(64), R(65), R(66), R(68), R(69), R(73), R(74), R(75), R(77) a R(78) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

p nezávisle na sobě je rovno nule, 1 nebo 2;

R(13), R(14) a R(15) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, skupina -CN, skupina -NO₂, skupina SO_qR(79), skupina CO-R(80) nebo skupina O-R(81);

q nezávisle na sobě je rovno nule, 1 nebo 2;

R(79) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 uhlíkových atomů, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(82)R(83);

R(82) a R(83) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(80) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina OR(84);

R(84) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

R(81) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(82)R(83);

Y je skupina CR(16)R(17), skupina CO, atom síry, skupina SO₂, atom kyslíku, nebo skupina NR(18);

R(16) je atom vodíku nebo skupina -OR(85), kde

R(85) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina CO-R(86);

R(86) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, nebo hydroxylová skupina;

R(17) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

R(18) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, skupina CO-R(87), nebo skupina SO₂R(88);

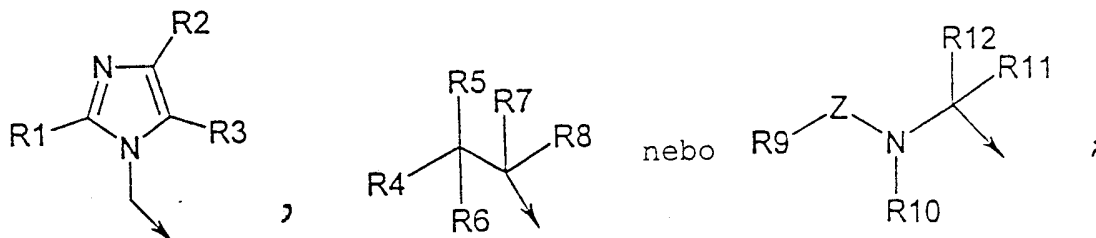
R(87) a R(88) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, nebo hydroxylová skupina;

a jejich fyziologicky přijatelných solí.

Preferovány jsou sloučeniny vzorce I, kde

X je



R(1) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku; nebo skupina $-C_aH_{2a}-$ fenyl,

příčemž fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

a je rovno nule nebo 1;

nebo

R(1) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(1) je skupina $-C_cH_{2c}-$ cykloalkyl obsahující 3, 4, 5, 6, nebo 7 atomů uhlíku; a

c je rovno nule nebo 1;

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina $-CN$,

skupina $-\text{NO}_2$, skupina $\text{CH}_2\text{OR}(23)$, skupina $\text{CO-R}(24)$ nebo skupina $\text{O-R}(25)$;

$\text{R}(23)$ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(24)$ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina $\text{OR}(26)$ nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, nebo hydroxylová skupina;

$\text{R}(26)$ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(25)$ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

$\text{R}(25)$ je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

$\text{R}(2)$ a $\text{R}(3)$ nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_6\text{H}_4$ -fenyl,

příčemž fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu,

skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

d je rovno nule nebo 1;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou heteroaryloví skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina $-\text{SO}_f-\text{R}(37)$,

kde R(37) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_9\text{H}_{29}$ -fenyl,

přičemž fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

f je rovno nule, 1 nebo 2;

g je rovno nule nebo 1;

R(4) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, skupina $-\text{C}_{12}\text{H}_{21}$ -cykloalkyl obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_{12}\text{H}_{21}$ -fenyl, kde

fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $\text{SO}_j\text{R}(48)$, skupina $\text{OR}(49)$, skupina $\text{NR}(50)\text{R}(51)$, skupina $-\text{CN}$ nebo skupina $\text{CO}-\text{R}(52)$;

i je rovno nule, 1 nebo 2;

R(48) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo skupina NR(53)R(54), kde

R(53) a R(54) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina;

j je rovno nule nebo 2;

R(49) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(50) a R(51) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina;

R(52) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina OR(55), kde

R(55) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

nebo

R(4) a R(6) společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fluorenylovou skupinu;

R(5), R(6), R(7) a R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, skupina CF₃, skupina O-R(56), alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, skupina -C_kH_{2k}-fenyl,

kde fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

k je rovno nule nebo 1;

R(56) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými

nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(56) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(5) a R(7) spolu tvoří druhou vazbu mezi uhlíkovými atomy, nesoucími zbytky R(6) a R(8), přičemž R(4), R(6) a R(8) jsou definovány výše;

R(9) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_I\text{H}_{2I-II}-\text{A}$, kde

II je rovno nule nebo 2; a

I je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

přičemž I se nerovná nule nebo 1, když II se rovná 2;

R(10) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_m\text{H}_{2m-mm}-\text{B}$, kde

mm je rovno nule nebo 2; a

m je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

přičemž m se nerovná nule nebo 1, když mm se rovná 2;

R(11) a R(12) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

Z je karbonylová skupina nebo sulfonylová skupina;

A a B nezávisle na sobě jsou

1. fenylová skupina;
2. skupina, definovaná v bodu 1, která je substituovaná 1, 2, nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny:
alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $\text{SO}_n\text{R}(63)$,
skupina $\text{OR}(64)$, skupina $-\text{CN}$ nebo skupina $\text{CO}-\text{R}(67)$;
3. 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina;
4. skupina definovaná v bodu 3, která je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny:
alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina,
methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;
5. heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku;
6. skupina, definovaná v bodu 5, která je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny:
alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina,
methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;
7. cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku;
8. skupina $\text{O}-\text{R}(70)$; nebo
9. skupina $\text{O}-\text{R}(71)$;
n je rovno nule, 1 nebo 2;
 $\text{R}(70)$ a $\text{R}(71)$ nezávisle na sobě jsou:
1. atom vodíku;
2. alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;
3. skupina $-\text{C}_o\text{H}_{2o-oo}-\text{fenyl}$, kde
oo je rovno nule nebo 2; a
o je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

příčemž o se nerovná nule nebo 1, když oo je rovno 2;

4. skupina definovaná v bodu 3, přičemž fenylová část je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $SO_2R(72)$, skupina $OR(73)$, skupina $-CN$, skupina $-NO_2$ nebo skupina $CO-R(76)$; nebo

5. alkenylová skupina, obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$R(63)$ a $R(72)$ nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $NR(77)R(78)$;

$R(67)$ a $R(76)$ nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina O -alkyl obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$R(64)$ a $R(73)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

p nezávisle na sobě je rovno nule, 1 nebo 2;

$R(13)$, $R(14)$ a $R(15)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-CN$, skupina $SO_2-R(79)$, skupina $CO-R(80)$ nebo skupina $O-R(81)$;

q je rovno nule, 1 nebo 2;

$R(79)$ je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

$R(80)$ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $OR(84)$;

$R(84)$ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(81) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

Y je skupina $\text{CR}(16)\text{R}(17)$, skupina CO, atom síry, skupina SO_2 , atom kyslíku, nebo skupina $\text{NR}(18)$;

R(16) je atom vodíku nebo skupina $-\text{OR}(85)$, kde

R(85) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $\text{COR}(86)$;

R(86) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(17) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, nebo 4 atomy uhlíku;

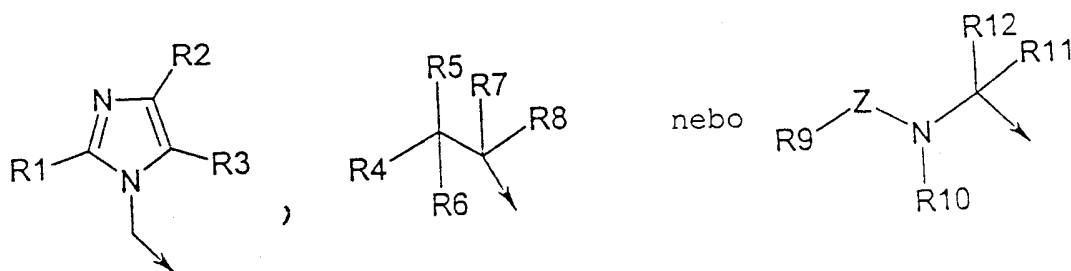
R(18) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina $\text{COR}(87)$, nebo skupina $\text{SO}_2\text{R}(88)$;

R(87) a R(88) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Zvláště jsou preferovány sloučeniny vzorce I, kde

X je



R(1) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(1) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(1) je cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, nebo 7 atomů uhlíku;

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{NO}_2$, skupina $\text{CO}-\text{R}(24)$ nebo skupina $\text{O}-\text{R}(25)$;

R(24) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina $\text{OR}(26)$ nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, nebo hydroxylová skupina;

R(26) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(25) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je

nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina $-\text{SO}_f-\text{R}(37)$,

kde R(37) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

f je rovno nule nebo 2;

R(4) je methylová skupina, ethylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_i\text{H}_{2i}-\text{fenyl}$;

i je rovno nule nebo 1;

nebo

R(4) a R(6) společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fluorenylovou skupinu;

R(5) a R(7) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru nebo společně tvoří druhou vazbu mezi uhlíkovými atomy, nesoucimi zbytky R(6) a R(8);

R(6) a R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, skupina CF_3 , skupina O-R(56) , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina $-\text{C}_k\text{H}_{2k}$ -fenyl,

kde fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

k je rovno nule nebo 1;

R(56) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(56) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

R(9) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_I\text{H}_{2I-II}-\text{A}$, kde

II je rovno nule nebo 2; a

I je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

příčemž I se nerovná nule nebo 1, když II se rovná 2;

R(10) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-C_mH_{2m-mm}-B$, kde

mm je rovno nule nebo 2; a

m je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

přičemž m se nerovná nule nebo 1, když mm se rovná 2;

R(11) a R(12) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo methylová skupina;

Z je karbonylová skupina nebo sulfonylová skupina;

A a B nezávisle na sobě jsou

1. fenylová skupina;

2. skupina, definovaná v bodu 1, která je substituovaná 1, 2, nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $SO_2R(63)$, skupina $OR(64)$, skupina $-CN$ nebo skupina $CO-R(67)$;

3. 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina;

4. skupina definovaná v bodu 3, která je substituovaná substituentem ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

5. heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku;

6. skupina, definovaná v bodu 5, která je substituovaná substituentem ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

7. cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku;

R(63) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(67) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina O-alkyl obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(64) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(13), R(14) a R(15) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $\text{SO}_q-\text{R}(79)$, skupina $\text{CO}-\text{R}(80)$ nebo skupina $\text{O}-\text{R}(81)$;

q je rovno nule nebo 2;

R(79) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

R(80) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $\text{OR}(84)$;

R(84) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(81) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

Y je skupina $\text{CR}(16)\text{R}(17)$, skupina CO , atom síry, skupina SO_2 , atom kyslíku, nebo skupina $\text{NR}(18)$;

R(16) je atom vodíku nebo skupina $-\text{OR}(85)$, kde

R(85) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina COR(86);

R(86) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF₃, methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(17) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, nebo 4 atomy uhlíku;

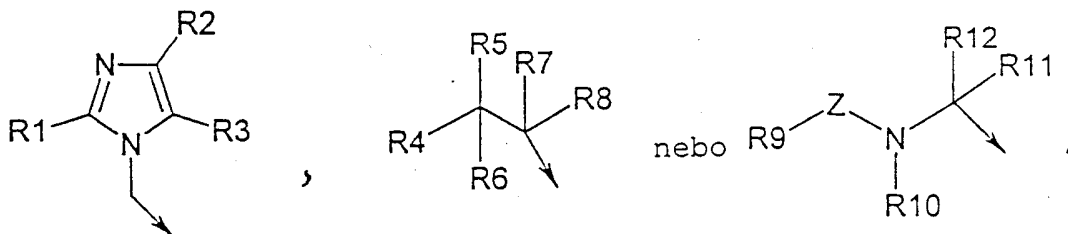
R(18) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina CO-R(87), nebo skupina SO₂R(88);

R(87) a R(88) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina nebo methoxylová skupina;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Nejvíce jsou preferovány sloučeniny vzorce I, kde

X je



R(1) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF₃, methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(1) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(1) je cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, nebo 7 atomů uhlíku;

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $\text{CO}-\text{R}(24)$ nebo skupina $\text{O}-\text{R}(25)$;

R(24) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina $\text{OR}(26)$ nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(26) je atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina;

R(25) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(25) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina $-\text{SO}_f-\text{R}(37)$,

kde R(37) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

f je rovno nule nebo 2;

R(4) je methylová skupina, ethylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina;

R(4) a R(6) společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fluorenylovou skupinu;

R(5) a R(7) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, nebo společně tvoří druhou vazbu mezi uhlíkovými atomy, nesoucimi zbytky R(6) a R(8);

R(6) a R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, skupina CF_3 , skupina $\text{O}-\text{R}(56)$, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná

nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(56) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(56) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(9) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_I\text{H}_{2I-II}-\text{A}$, kde

II je rovno nule nebo 2; a

I je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

příčemž I se nerovná nule nebo 1, když II se rovná 2;

R(10) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_m\text{H}_{2m-mm}-\text{B}$, kde

mm je rovno nule nebo 2; a

m je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

příčemž m se nerovná nule nebo 1, když mm se rovná 2;

R(11) a R(12) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo methylová skupina;

Z je karbonylová skupina nebo sulfonylová skupina;

A a B nezávisle na sobě jsou

1. fenylová skupina;
2. skupina, definovaná v bodu 1, která je substituovaná substituentem ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $\text{SO}_2\text{R}(63)$, skupina $\text{OR}(64)$, skupina $-\text{CN}$ nebo skupina $\text{CO-R}(67)$;
3. 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina;
4. skupina definovaná v bodu 3, která je substituovaná substituentem ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;
5. heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku;
6. skupina, definovaná v bodu 5, která je substituovaná substituentem ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;
7. cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku;

$\text{R}(63)$ je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(64)$ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(67)$ je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina O-alkyl obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(13)$, $\text{R}(14)$ a $\text{R}(15)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku, methylová skupina, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $\text{SO}_2\text{-R}(79)$, skupina $\text{CO-R}(80)$ nebo skupina $\text{O-R}(81)$;

$\text{R}(79)$ je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom

chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(80) je atom vodíku, methylová skupina nebo skupina OR(84);

R(84) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(81) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

Y je skupina CR(16)R(17), skupina CO, atom síry nebo skupina SO_2 ;

R(16) je atom vodíku nebo skupina -OR(85);

R(85) je atom vodíku, methylová skupina nebo skupina COR(86);

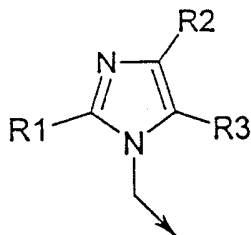
R(86) je methylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(17) je atom vodíku nebo methylová skupina;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Vůbec nejvíce jsou preferovány sloučeniny vzorce I, kde

X je



R(1) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $\text{CO}-\text{R}(24)$ nebo skupina $\text{O}-\text{R}(25)$;

R(24) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina $\text{OR}(26)$ nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(26) je atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina;

R(25) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(25) je heteroarylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny

atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina $-\text{SO}_2-\text{R}(37)$,

kde R(37) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

f je rovno nule nebo 2;

R(13), R(14) a R(15) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, methylová skupina, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $\text{SO}_2-\text{R}(79)$, skupina $\text{CO}-\text{R}(80)$ nebo skupina $\text{O}-\text{R}(81)$;

R(79) a R(81) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(80) je atom vodíku, methylová skupina nebo skupina $\text{OR}(84)$;

R(84) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

Y je methylenová skupina;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Preferovány jsou rovněž sloučeniny vzorce I, kde Y je methylenová skupina a X, R(13), R(14) a R(15) jsou definovány výše, i jejich fyziologicky přijatelné soli. Dále jsou rovněž preferovány sloučeniny vzorce I, kde R(13), R(14) a R(15) znamenají atom vodíku, i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Alkylová skupina i alkenylová skupina nezávisle na sobě mohou mít rovný nebo rozvětvený řetězec.

Příkladem alkylových skupin obsahujících 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku jsou: methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, isopropylová skupina, isobutylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, isohexylová skupina, 3-methylpentylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, nebo terc-pentylová skupina.

Příklady alkenylových skupin jsou vinylová skupina, 1-propenylová skupina, allylová skupina, butenylová skupina, nebo 3-methy-2-butenylová skupina.

Cykloalkylovými skupinami se rozumí i alkyl-substituované kruhy.

Cykloalkylové skupiny jsou zvláště cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, nebo cykloheptylová skupina; tyto kruhy mohou však být substituované například alkylovou skupinou obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. Příkladem substituovaných cykloalkylových skupin může být 4-methylcyklohexylová skupina a 2,3-dimethylcyklopentylová skupina.

Arylové skupiny, obsahující 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 nebo 14 atomů uhlíku jsou například fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, anthrylová skupina nebo fluorenylová skupina, přičemž preferovány jsou 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina a zvláště fenylová skupina.

Heteroarylovou skupinou obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku se rozumí zvláště skupiny, odvozené od fenylové nebo naftylové skupiny, ve kterých je jedna nebo více skupin CH nahrazena atomem dusíku a/nebo ve kterých přinejmenším dvě sousední skupiny CH (za tvorby pětičlenného aromatického kruhu) jsou nahrazeny atomem síry, skupinou NH nebo atomem kyslíku. Dále také jeden nebo oba atomy v místě kondenzace bicyklického systému mohou být atomy dusíku (jako v indolicinylové skupině).

Heteroarylové skupiny jsou zvláště furanylová skupina, thienylová skupina, pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, triazolylová skupina, tetrazolylová skupina, oxazolylová skupina, isoxazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, isochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinyllová skupina, nebo cinnolinyllová skupina.

Atom halogenu znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, s výhodou atom fluoru nebo atom chloru.

Předložený vynález zahrnuje všechny stereoizomerní formy sloučenin vzorce I. Asymetrická centra, přítomná ve sloučeninách vzorce I, mohou mít nezávisle na sobě konfiguraci S nebo R. Vynález se týká všech možných enantiomerů a diastereoizomerů, právě tak jako směsí dvou nebo více stereoizomerních forem, například směsí enantiomerů a/nebo diastereoizomerů, a to ve všech poměrech. U enantiomerů jsou tedy předmětem vynálezu enantiomerně čisté sloučeniny, tedy levotočivé nebo pravotočivé antipody, racemáty i směsi obou enantiomerů ve všech poměrech. Při existenci cis/trans izomerie jsou předmětem vynálezu cis-forma i trans-forma, právě tak jako směsi těchto forem ve všech poměrech. Čisté stereoizomery je možno podle potřeby připravit rozdělením směsi obvyklými

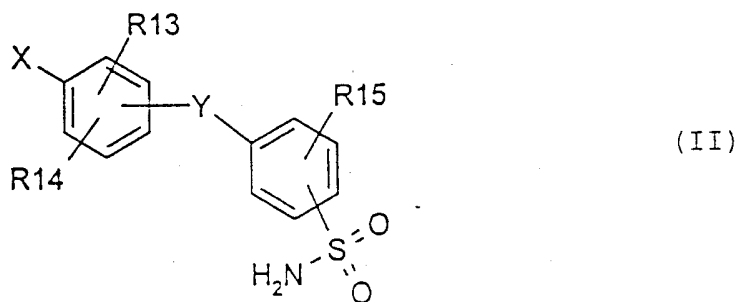
metodami, například chromatografií nebo krystalizací, použitím stereochemicky jednotných výchozích sloučenin nebo stereoselektivní syntézou. Případně je možno napřed provést derivatizaci a pak přistoupit k dělení stereoizomerů. Dělení směsi stereoizomerů je možno provádět ve stadiu sloučenin vzorce I, nebo ve stadiu meziproductů v průběhu syntézy. Pokud je přítomen pohyblivý atom vodíku, zahrnuje předložený vynález rovněž všechny tautomerní formy sloučenin vzorce I.

Jestliže sloučeniny vzorce I obsahují jednu nebo více kyselých nebo bázičských skupin, pak jsou předmětem vynálezu také odpovídající fyziologicky nebo toxikologicky přijatelné soli, zvláště soli, které je možno farmaceuticky použít. Sloučeniny vzorce I, které obsahují kyselé skupiny, mohou na těchto skupinách tvořit soli alkalických kovů, kovů alkalických zemin nebo amonné soli, které se mohou použít podle vynálezu. Příkladem takových solí jsou sodné soli, draselné soli, vápenaté soli, hořečnaté soli, nebo soli s amoniakem nebo organickými aminy, jako jsou například ethylamin, ethanolamin, triethanolamin nebo aminokyseliny. Sloučeniny vzorce I, které obsahují jednu nebo více bázičských, to znamená protonizovatelných, skupin, mohou tvořit adiční soli s fyziologicky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami které se mohou použít podle vynálezu. Mohou to být například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinami naftalendisulfonovými, kyselinou šťavelovou, kyselinou octovou, kyselinou vinnou, kyselinou mléčnou, kyselinou salicylovou, kyselinou benzoovou, kyselinou mravenčí, kyselinou propionovou, kyselinou pivalovou, kyselinou diethyloctovou, kyselinou malonovou, kyselinou jantarovou, kyselinou pimelovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou, kyselinou jablečnou, kyselinou sulfaminovou, kyselinou fenypropionovou, kyselinou glukonovou, kyselinou askorbovou, kyselinou isonikotinovou, kyselinou citronovou, kyselinou

adipovou apod. Pokud sloučeniny vzorce I obsahují v molekule současně kyselé i bážické skupiny, pak vedle uvedených solí vynález zahrnuje i vnitřní soli nebo betainy („zwitterionty“). Soli je možno připravit ze sloučenin vzorce I pomocí postupů, které jsou odborníku známy, například smícháním s organickou nebo anorganickou kyselinou nebo báží v rozpouštědle nebo dispergentu, nebo též z jiných solí výměnou aniontů nebo kationtů. Předložený vynález zahrnuje rovněž všechny soli sloučenin vzorce I, které se pro svou malou fyziologickou snášenlivost nehodí k přímému využití jako léčiva, ale které mohou připadat v úvahu například jako meziprodukty pro chemické reakce nebo pro přípravu fyziologicky přijatelných solí. Fyziologicky přijatelnými solemi sloučenin vzorce I můžeme rozumět například takové organické i anorganické soli, jaké jsou popsány v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences (17. vydání, str. 1418 (1985)). Pro svou fyzikální a chemickou stabilitu a rozpustnost jsou pro kyselé skupiny preferovány mezi jiným sodné soli, draselné soli, vápenaté soli a amonné soli; pro bážické skupiny jsou preferovány mezi jiným soli kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné nebo soli karboxylových nebo sulfonových kyselin, jako jsou například kyselina octová, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná a kyselina p-toluensulfonová.

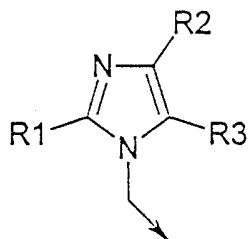
Vynález se dále týká všech solvátů sloučenin vzorce I, například hydrátů nebo aduktů s alkoholy, právě tak jako derivátů sloučenin vzorce I, jako jsou estery, a profarmak i aktivních metabolitů.

Vynález se rovněž týká způsobu přípravy nových sloučenin vzorce I, i jejich fyziologicky přijatelných solí, který se vyznačuje tím, že se sloučeniny vzorce II

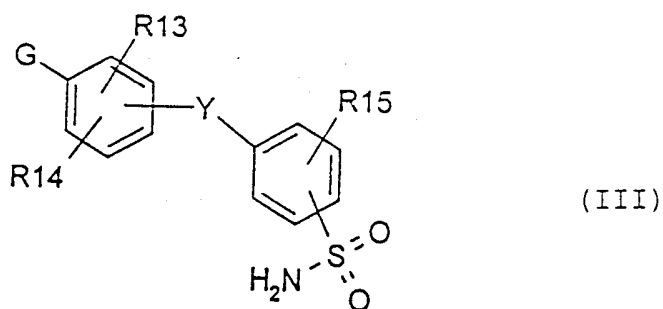


kde substituenty jsou definovány výše, podrobí reakci s bromkyanem. Reakce se provádí v dipolárním aprotickém rozpouštědle, které je vůči bromkyanu stabilní, například v acetonitrilu, DMA, TMU nebo NMP, v přítomnosti silné báze, která je málo nukleofilní, jako je například uhličitan draselný nebo uhličitan cesný. Reakční teplota se může pohybovat mezi 0 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla, přičemž preferována je teplota mezi 60 °C a 120 °C.

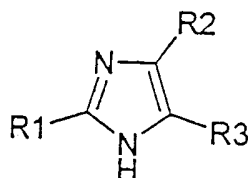
Sulfonamidové deriváty vzorce II, kde X je skupina



se mohou připravit tím způsobem, že se sloučeniny vzorce III



kde Y, R(13), R(14) a R(15) jsou definovány výše, G je například skupina CH_2Cl , skupina CH_2Br , skupina CH_2OH nebo skupina CH_2OMs , a sulfonamidová skupina je s výhodou v chráněné formě, například ve formě dimethylaminomethylenderivátu, podrobí reakci se sloučeninami vzorce IV

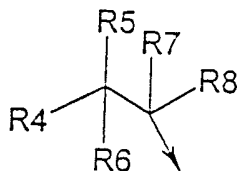


(IV)

způsobem, známým z literatury (nukleofilní substitucí nebo Mitsunobuovou reakcí; viz J. Med. Chem. 1995, 38, 2357).

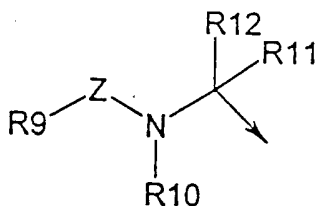
Způsob přípravy sloučenin vzorce IV je mezi jiným znám z literatury (EP-A 253310, EP-A 324377, US 5482957, a z publikace J. Med. Chem. 1995, 38, 2357-2377).

Sulfonamidové deriváty vzorce II, kde X je skupina



jsou dostupné například Wittigovou reakcí sloučenin vzorce III, kde G je skupina $-(\text{CO})\text{R}(8)$ a Y, R(8), R(13), R(14) a R(15) jsou definovány výše, s fosforanem, obsahujícím skupiny R(4) a/nebo R(5) a/nebo R(6). Wittigovy reakce tohoto typu jsou odborníkovi dobře známy a jsou popsány v literatuře (například Org. Synth. 1960, 40, 66; J. Org. Chem. 1963, 28, 1128; nebo Org. Synth. Coll. Vol. 5, 1973, 751).

Sulfonamidové deriváty vzorce II, kde X je skupina



je možno připravit například přes sloučeniny vzorce III, kde G je formylová skupina, a to tak, že se reduktivní aminací působením NaBH_3CN (Synthesis 1975, 135) připraví amin, který se následně podrobí reakci s chloridem kyseliny $\text{R}(9)\text{-Z-Cl}$.

V případě, že $\text{R}(11)$, $\text{R}(12)$ nejsou atomy vodíku, je nutno dotyčné skupiny zavést. To se děje tím způsobem, že se imin, který vzniká při reduktivní aminaci jako meziprodukt, nepodrobí reakci s redukčním činidlem, ale nechá se zreagovat s organokovovou sloučeninou, obsahující skupinu $\text{R}(11)$ nebo $\text{R}(12)$, jako je například Grignardovo činidlo nebo alkylolithná sloučenina, způsobem, který je odborníkovi znám.

Sloučeniny vzorce III, kde Y je definováno výše, mohou být připraveny metodami, popsanými v literatuře, a to tak, že vhodné arylderiváty, které jsou substituovány například methylovou skupinou, skupinou esteru karboxylové kyseliny, nebo formylovou skupinou, ze kterých je možno odborníku známým způsobem připravit výšezmíněné skupiny G, například in situ generované benzylzinkové deriváty (srv. J. Org. Chem 1977, 42, 1821; J. Org. Chem. 1988, 53, 5789), se nechají reagovat se substituovanými arylhalogenidy za katalýzy $\text{Pd}(0)$

(Y = methylen). Odpovídající aryllithné deriváty reagují se substituovanými benzaldehydy nebo benzoylchloridy za vzniku substituovaných difenylmethanových respektive benzofenonových derivátů [$\text{Y} = \text{CR}(16)\text{R}(17), \text{CO}$]. Etherové nebo thioetherové

deriváty [$\text{Y} = \text{O}, \text{S}, \text{SO}_2$] se připraví klasickým způsobem, a to tak, že sulfonamidem aktivované halogenbenzeny se podrobí nukleofilní substituční reakci s fenoláty respektive thiofenoláty. Thioethery se mohou následnou oxidací, například m-chlorperbenzoovou kyselinou, převést na odpovídající

sulfonylové sloučeniny. Substituované difenylaminy [$\text{Y} = \text{NR}(18)$] se mohou připravit rovněž známými metodami, a to

$\text{Pd}(0)$ -katalyzovanou reakcí anilinů s arylhalogenidy (J. Org. Chem. 1996, 61, 1133) nebo reakcí acylovaných anilinů s arylhalogenidy za přítomnosti uhličitanu draselného a jodidu měďného (J. Org. Chem. 1978, 26, 4975).

Sloučeniny vzorce I podle předloženého vynálezu jsou vhodné jako inhibitory natrium-dependentního bikarbonát/chloridového měniče (NCBE) respektive natrium/bikarbonát-symporteru.

Ve spisu EP-A 855392 jsou popsány jako NCBE-inhibitory deriváty imidazolu s bifenyl-sulfonylkyanamidovým postranním řetězcem.

Ve spisech EP-A 903339 a DE 19804251.5 jsou jako NCBE-inhibitory navrženy bifenylsulfonylkyanamidové deriváty.

Sloučeniny, které jsou podobné sloučeninám vzorce I podle vynálezu, jsou známy z patentových spisů US 5,482,957 a 5,604,251, i ze spisu EP-A 479479, kde jsou popsány jako antagonisté angiotensinu II, snižující krevní tlak. Tyto sloučeniny však nemají sulfonylkyanamidový postranní řetězec, který je přítomen ve všech sloučeninách podle vynálezu.

Imidazolbifenylové deriváty jsou rovněž popsány ve spisech WO 9523792, WO 9523791, EP-A 465368, EP-A 648763. Uvedené známé sloučeniny jsou antagonisty receptorů angiotensinu II, subtypu AT1, kteroužto vlastnost sloučeniny vzorce I podle vynálezu nemají nebo ji mají jen v malé míře.

Dále se předložený vynález týká:

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro léčbu nebo profylaxi onemocnění, vyvolaných ischemickými stavy;

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro léčbu nebo profylaxi srdečního infarktu;

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro léčbu nebo profylaxi anginy pectoris;

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro léčbu nebo profylaxi ischemických stavů srdce;

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro léčbu nebo profylaxi ischemických stavů periferního a centrálního nervového systému a mrtvice;

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro léčbu nebo profylaxi ischemických stavů periferních orgánů a končetin;

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro léčbu šokových stavů;

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro použití při chirurgických operacích a transplantacích orgánů;

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro konzervaci a uchovávání transplantátů pro chirurgické výkony;

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro léčbu onemocnění, při kterých je primární nebo sekundární příčinou proliferace buněk; a tedy jejich použití pro přípravu antisklerotik, prostředků proti pozdním diabetickým komplikacím, proti rakovinným onemocněním, proti fibrotickým onemocněním jako je fibróza plic, fibróza jater nebo fibróza ledvin, nebo proti hyperplazii prostaty;

použití sloučeniny vzorce I při přípravě léčebného prostředku pro léčbu dýchacích potíží;

a rovněž použití jako léčebného prostředku, vyznačujícího se tím, že obsahuje účinné množství sloučeniny vzorce I.

Pro svou inhibici buněčného Na^+ -dependentního $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ výměnného mechanismu a s ní potenciálně spojené antiarytmické vlastnosti, které jsou důležité například pro léčbu nemocí, spojených s projevy nedostatku kyslíku, hodí se sloučeniny vzorce I jako antiarytmická léčiva s kardioprotektivními vlastnostmi pro profylaxi a léčbu infarktu, i pro léčbu anginy pectoris, přičemž mohou také preventivně inhibovat nebo silně snižovat patofyziologické pochody při vzniku ischemicky indukovaných poškození, zvláště ischemicky indukované srdeční arytmie.

Pro své potenciálně protektivní účinky proti patologickým hypoxickým a ischemickým situacím, v důsledku inhibice buněčného Na^+ -dependentního $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ výměnného mechanismu respektive natrium/bikarbonát-symporteru, mohou se sloučeniny vzorce I podle vynálezu použít jako léčebné prostředky pro léčbu všech ischemií způsobených akutních nebo chronických poškození a tím primárně nebo sekundárně indukovaných onemocnění. Mohou chránit orgány s akutním nebo chronickým nedostatkem kyslíku tím, že snižují ischemicky vyvolaná poškození nebo jim zabraňují, a proto se hodí jako léčiva například při trombózách, vaskulárních spazmech, ateroskleróze nebo při operativních zákrocích (například při transplantacích ledvin nebo jater, při kterých sloučeniny podle vynálezu mohou být použity jak pro ochranu orgánů v těle dárce před odnětím i během něho, pro ochranu odebraných orgánů například během manipulace s nimi nebo při jejich uchovávání ve fyziologických roztocích, tak pro přenos do organismu příjemce), nebo při chronickém nebo akutním selhání ledvin. Sloučeniny vzorce I jsou rovněž potenciálně cenná protektivní léčiva pro provádění angioplastických operativních zákroků, například na srdci i na periferních cévách. Pro svou potenciální protektivní účinnost proti ischemií vyvolaným poškozením jsou tyto sloučeniny rovněž vhodné pro léčbu ischemií nervového systému, zvláště centrálního nervového systému, a mohou se použít například k léčbě mrtvice nebo edému mozku. Nadto jsou sloučeniny vzorce I podle vynálezu rovněž vhodné pro léčbu různých forem šoku, jako například alergického, kardiogenního, hypovolemického a bakteriálního šoku.

Pro svou potenciální silně inhibitivní účinnost na proliferaci buněk, například fibroblastů a buněk hladkého cévního svalstva, sloučeniny vzorce I připadají v úvahu jako cenná léčiva při onemocněních, ve kterých primární nebo sekundární příčinou je proliferace buněk, a mohou se proto použít jako antiaterosklerotika, léčiva proti pozdním diabetickým komplikacím, rakovinným onemocněním, fibrotickým onemocněním,

jako je fibróza plic, fibróza jater nebo fibróza ledvin, nebo hypertrofiím a hyperplaziím orgánů, zvláště proti hyperplazii nebo hypertrofii prostaty.

Bylo nalezeno, že inhibitory Na^+ -dependentního $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ měniče respektive natrium/bikarbonát-symporteru mohou stimulovat dýchání tím, že zvyšují chemosenzibilitu dýchacích chemoreceptorů. Tyto chemoreceptory jsou značnou měrou zodpovědný za udržování správného dýchání. Jsou aktivovány hypoxií, snížením pH a zvýšenou koncentrací CO_2 (hyperkapnie) v organismu a vedou k přizpůsobení minutového objemu dýchacího. Při spánku je dýchání zvláště náchylné k poruchám a je ve značné míře závislé na aktivitě chemoreceptorů.

Zlepšení motoriky dýchání tím, že se stimulují chemoreceptory sloučeninami, které inhibují Na^+ -dependentní výměnu $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, vede k lepšímu dýchání při následujících klinických stavech a nemocech: poruchy centrální motoriky dýchání (například centrální zástava dechu ve spánku, náhlá smrt u dětí, pooperační hypoxie), muskulárně podmíněné poruchy dechu, poruchy dechu po dlouhodobém umělém dýchání, poruchy dechu při adaptaci na vysokou nadmořskou výšku, obstruktivní a smíšené formy zástavy dechu ve spánku, akutní a chronické nemoci plic, spojené s hypoxií a hyperkapnií.

Lékové formy, obsahující sloučeninu vzorce I, se mohou aplikovat orálně, parenterálně, intravenózně, rektálně nebo inhalačně, přičemž preferovaná aplikace závisí na obrazu nemoci. Sloučeniny vzorce I se přitom mohou použít samostatně, nebo ve směsi s galenickými pomocnými látkami, a to jak ve veterinárním tak v humánním lékařství.

Volba vhodných pomocných látek pro žádanou aplikační formulaci závisí na zkušenostech odborníka. Vedle rozpouštědel, gelatinačních činidel, čípkových bází a pomocných tabletovacích přísad se mohou použít například antioxidanty, konzervační přísady, solubilizátory nebo barviva.

Pro orální aplikaci se aktivní sloučeniny smísí s vhodnými přísadami jako jsou nosiče, stabilizátory nebo inertní ředidla, a upraví se na vhodné lékové formy, jako jsou tablety, dražé, zasouvací tobolky, nebo vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosiče je možno použít například arabskou gumu, magnézii, uhličitan hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukózu nebo škrob, zvláště kukuřičný škrob. Může se připravit suchý nebo i vlhký granulát. Jako olejové nosiče nebo rozpouštědla přicházejí v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako je slunečnicový olej nebo rybí tuk.

Pro subkutánní nebo intravenózní aplikaci se aktivní sloučeniny použijí ve formě roztoku, suspenze nebo emulze, a to podle potřeby ve směsi s obvyklými látkami jako jsou solubilizátory, emulgátory nebo jiné pomocné látky. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například: voda, fyziologické roztoky chloridu sodného, nebo alkoholy jako například ethanol, propanol, glycerin, nebo také roztoky cukrů jako je glukóza nebo mannit, nebo také směs různých výše uvedených rozpouštědel.

Pro použití ve formě aerosolů nebo sprejů se hodí například roztoky, suspenze nebo emulze účinné sloučeniny vzorce I ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle, zvláště ethanolu nebo vodě, nebo ve směsi takových rozpouštědel.

Léková forma může podle potřeby obsahovat ještě jiné farmaceutické pomocné látky jako jsou tenzidy, emulgátory nebo stabilizátory, a rovněž hnací plyn. Taková léková forma obsahuje obvykle asi 0,1 až 10 % hmotnostních, s výhodou asi 0,3 až 3 % hmotnostní, účinné látky.

Dávky podávané účinné sloučeniny vzorce I a četnost podání závisejí na síle a době působení použité sloučeniny, a také na druhu a intenzitě léčeného onemocnění. Rovněž záleží na pohlaví, stáří, váze a individuální odpovědi léčeného savce. Při přibližné hmotnosti pacienta 75 kg činí v průměru denní dávka sloučeniny vzorce I přinejmenším 0,001 mg/kg, s výhodou

0,01 mg/kg, až nejvýše 10 mg/kg, s výhodou 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Při akutním vypuknutí nemoci, například bezprostředně po srdečním infarktu, mohou být žádoucí i vyšší, a především častější dávky, například až 4 jednotlivé dávky za den. Zvláště při intravenózním podání, například u pacienta s infarktem na jednotce intenzivní péče, může být zapotřebí dávka až 200 mg za den.

Sloučeniny vzorce I se mohou použít samotné nebo v kombinaci s jinými farmakologicky účinnými látkami.

K tomu, aby se docílilo výhodného terapeutického efektu, mohou se sloučeniny vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli použít spolu s jinými farmakologicky účinnými sloučeninami pro léčbu nebo profylaxi výše uvedených chorob, zvláště k léčbě nemocí srdce a krevního oběhu. Preferována je kombinace s inhibitory sodík/vodíkového měniče (NHE) a/nebo s kardiovaskulárně účinnými látkami.

Předložený vynález se dále týká kombinace

- a) NCBE-inhibitorů vzorce I, a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí, s NHE-inhibitory a/nebo s jejich fyziologicky přijatelnými solemi;
- b) NCBE-inhibitorů vzorce I, a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí, s aktivními látkami z jiných skupin kardiovaskulárně účinných látek a/nebo s jejich fyziologicky přijatelnými solemi; a
- c) NCBE-inhibitorů vzorce I, a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí, s NHE-inhibitory a/nebo jejich fyziologicky přijatelnými solemi a s aktivními látkami z jiných skupin kardiovaskulárně účinných látek a/nebo s jejich fyziologicky přijatelnými solemi.

U známých, jako NHE-inhibitory identifikovaných účinných látek, se jedná o deriváty guanidinu, především acylguanidiny, jak jsou mezi jiným popsány v publikaci Edward J. Cragoe, Jr.:

„Diuretics, Chemistry, Pharmacology and Medicine“, J.Wiley & Sons 1983, 303-341, nebo o NHE-inhibitory, uvedené v patentovém spisu EP 98115754.8.

Vhodné NHE-inhibitory jsou například také benzoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisech US 5292755, US 5373024, US 5364868, US 5591754, US 5516805, US 5559153, US 5571842, US 5641792, US 5631293, EP-A 577024, EP-A 602522, EP-A 602523, EP-A 603650, EP-A 604852, EP-A 612723, EP-A 627413, EP-A 628543, EP-A 640593, EP-A 640588, EP-A 702001, EP-A 713864, EP-A 723956, EP-A 754680, EP-A 765868, EP-A 774459, EP-A 794171, EP-A 814077, EP-A 869116; ortho-substituované benzoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisech EP-A 556673, EP-A 791577, EP-A 794172; ortho-amino-substituované benzoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 690048; isochinoliny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 590455; benzokondenzované pětičlenné heterocykly, jak jsou popsány ve spisu EP-A 639573; diacylsubstituované guanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 640587; acylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu US 5547953; fenylsubstituované alkyl- nebo alkenyl-karboxyguanidiny, nesoucí perfluoralkylové skupiny, jak jsou popsány ve spisech US 5567734 a EP-A 688766; heteroaroylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 676395; bicyklické heteroaroylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 682017; indenoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 738712; benzoyloxykarbonylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 748795; fenylsubstituované alkenylkarboxyguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 744397; substituované cinnamoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 755919; sulfonimidamidy, jak jsou popsány ve spisu EP-A 771788; benzendikarboxydiguanidiny, jak jsou popsány ve spisech EP-A 774458 a EP-A 774457; diarylkarboxydiguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 787717; substituované thiofenylalkenylkarboxyguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 790245; bis-ortho-substituované benzoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 810207; substituované 1- nebo

2-naftylguanidiny, jak jsou popsány ve spisech EP-A 810205 a EP-A 810206; indanylidenacetylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 837055; fenylsubstituované alkenylkarboxyguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 825178; aminopiperidyl-benzoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 667341; heterocykloxy-benzylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 694537; ortho-substituované benzoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP 704431; ortho-substituované alkyl-benzylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 699660; ortho-substituované heterocyklyl-benzoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 699666; ortho-substituované 5-methylsulfonyl-benzoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 708088; ortho-substituované 5-alkylsulfonylguanidiny se 4-amino-substituenty, jak jsou popsány ve spisu EP-A 723963; ortho-substituované 5-alkylsulfonyl-benzoylguanidiny se 4-merkapto-substituenty, jak jsou popsány ve spisu EP-A 743301; 4-sulfonyl- nebo 4-sulfinyl-benzylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 758644; alkenylbenzoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 760365; benzoylguanidiny s anelovanými cyklickými sulfony, jak jsou popsány ve spisu DE 19548708; benzoyl-polycyklické aroyl- a heteroaroyl-guanidiny, jak jsou popsány ve spisu WO 9426709; 3-aryl/heteroaroyl-benzoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu WO 9604241; 3-fenyl-benzoylguanidiny s bázeickým amidem v poloze 5, jak jsou popsány ve spisu WO 9725310; 3-dihaloethienyl- nebo 3-dihaloethenylbenzoylguanidiny s bázeickým substituentem v poloze 5, jak jsou popsány ve spisu WO 9727183; 3-methylsulfonylbenzoylguanidiny s určitými aminosubstituenty v poloze 4, jak jsou popsány ve spisu WO 9512584; deriváty amiloridu, jak jsou popsány ve spisu WO 9512592; 3-methylsulfonyl-benzoylguanidiny s určitými aminosubstituenty v poloze 4, jak jsou popsány ve spisu WO 9726253; indoloylguanidiny, jak jsou popsány ve spisech EP-A 622356 a EP-A 708091; indoloylguanidiny s anelovaným přidaným cyklickým systémem, jak jsou popsány ve spisu EP 787728; deriváty methylguanidinu, jak jsou popsány ve spisu .

WO 9504052; 1,4-benzoxazinoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu EP-A 719766; 5-brom-2-naftoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu JP 8225513; chinolin-4-karbonylguanidiny s fenylovým zbytkem v poloze 2, jak jsou popsány ve spisu EP-A 726254; cinnamoylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu JP 09059245; propenoylguanidiny s naftalenovým substituentem, jak jsou popsány ve spisu JP 9067332; propenoylguanidiny s indolovými substituenty, jak jsou popsány ve spisu JP 9067340; nebo heteroaryl-substituované akryloylguanidiny, jak jsou popsány ve spisu WO 9711055; a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Preferované NHE-inhibitory jsou sloučeniny, které v uvedených publikacích jsou uvedeny jako preferované. Obzvláště preferovány jsou sloučeniny Cariporid (HOE 642), HOE 694, EMD 96785, FR 168888, FR 183998, SM-20550, KBR-9032 a jejich fyziologicky přijatelné soli. Nejvíce preferován je Cariporid nebo jiná fyziologicky přijatelná sůl N-(4-isopropyl-3-methan-sulfonyl-benzoyl)guanidinu.

Jako příklad skupin kardiovaskulárně účinných látek, které je možno s výhodou terapeuticky kombinovat s NCBE-inhibitory, nebo doplnkově se směsmi NCBE-inhibitorů a NHE-inhibitorů, je možno uvést beta-blokátory, antagonisty kalcia, blokátory enzymu, přeměňujícího angiotensin, blokátory receptoru angiotensinu, kličková diuretika, thiazidová diuretika, draslík šetřící diuretika, antagonisty aldosteronu, jak jsou například nasazovány k snížení krevního tlaku, srdeční glykosidy nebo jiné látky, zesilující srdeční kontrakci, používané při léčbě srdeční nedostatečnosti a městnavého srdečního selhání, nebo antiarytmika I - IV třídy, nitráty, K_{ATP} -otvírače a K_{ATP} -blokátory, inhibitory veratridinem aktivovatelného sodíkového kanálu, atd. Tak například jsou vhodné následující sloučeniny: betablokátory propranolol, atenolol, metoprolol; antagonisty kalcia diltiazemhydrochlorid, verapamilhydrochlorid, nebo difedipin; ACE-inhibitory captopril, enalapril, ramipril; trandolapril, qianapril, spirapril, s výhodou ramipril nebo trandolapril; antagonisty

receptoru angiotensinu II losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, tasosartan, candesartan, irbesartan; klíčková diuretika furosemid, piretanid, torasemid; thiazidová diuretika hydrochlorothiazid, metolazon, indapamid; draslík šetřící diuretika amilorid, triamteren, spironolakton; srdeční glykosidy digoxin, digitoxin, strofantin; antiarytmika amiodaron, sotalol, bretylium, flecainid; nitrát glycerin-trinitrát; K^+_{ATP} -otvírače cromakalim, lemakalim, nocorandil, pinacidil, minoxidil; nebo inhibitory veratridinem aktivovatelného Na^+ -kanálu.

Příkladem takového zvláště výhodného kombinačního partnera s NCBE-inhibitory vzorce I jsou blokátory neinaktivujícího se sodíkového kanálu (veratridinem aktivovatelný sodíkový kanál). Kombinace NCBE-inhibitoru vzorce I s blokátorem neinaktivujícího se sodíkového kanálu (veratridinem aktivovatelný sodíkový kanál) je vhodná pro profylaxi infarktu a reinfarktu a pro léčbu infarktu, a rovněž pro léčbu anginy pectoris a pro inhibici ischemicky vyvolaných srdečních arytmií, tachykardie a vzniku a trvání flutteru komor; přičemž kombinace NCBE-inhibitoru vzorce I s blokátorem neinaktivujícího se sodíkového kanálu také inhibují nebo silně zmírňují patofyziologické pochody při vzniku ischemicky vyvolaných poškození. Pro svoji zesílenou protektivní účinnost proti patologickým hypoxickým a ischemickým situacím kombinace podle vynálezu, obsahující NCBE-inhibitor vzorce I a blokátor neinaktivujícího se sodíkového kanálu, mohou být v důsledku zesílené inhibice průniku Na^+ iontů do buňky použity pro léčbu všech akutních nebo chronických poškození, vyvolaných ischemií nebo jí primárně nebo sekundárně indukovaných onemocnění. To se týká použití těchto kombinací jako léků při operativních zákrocích, například při transplantaci orgánů, přičemž kombinace NCBE-inhibitoru vzorce I s blokátorem neinaktivujícího se sodíkového kanálu se mohou použít jak pro ochranu orgánů v těle dárce před odnětím i během něho, nebo pro ochranu odebraných orgánů například během jejich uchovávání ve

fyziologických roztocích, tak i během přenosu do organismu příjemce. Kombinace NCBE-inhibitoru vzorce I s blokátorem neinaktivujícího se sodíkového kanálu jsou rovněž cenná protektivní léčiva při provádění angioplastických operativních zákroků, například na srdci i na periferních cévách. Pro svou protektivní účinnost proti ischemií vyvolaným poškozením jsou kombinace NCBE-inhibitoru vzorce I s blokátorem neinaktivujícího se sodíkového kanálu rovněž vhodné pro léčbu ischemií nervového systému, zvláště centrálního nervového systému, a mohou se použít například k léčbě mrtvice nebo edému mozku. Nadto jsou kombinace podle vynálezu, obsahující NCBE-inhibitor vzorce I a blokátor neinaktivujícího se sodíkového kanálu, rovněž vhodné pro léčbu různých forem šoku, jako například alergického, kardiogenního, hypovolemického a bakteriálního šoku.

Vedle použití ve fixovaných kombinacích se předložený vynález týká rovněž současné oddělené nebo časově odstupňované aplikace NCBE-inhibitorů vzorce I s NHE-inhibitory a/nebo s dalšími aktivními látkami z jiné skupiny kardiovaskulárně účinných sloučenin pro léčbu výše uvedených onemocnění.

Vynález se dále týká farmaceutického léčebného prostředku, který obsahuje

- a) NCBE-inhibitor vzorce I a NHE-inhibitor a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli; nebo
- b) NCBE-inhibitor vzorce I a k tomu aktivní látku z jiné skupiny kardiovaskulárně účinných sloučenin a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli; nebo
- c) NCBE-inhibitor vzorce I, NHE-inhibitor a k tomu aktivní látku z jiné skupiny kardiovaskulárně účinných sloučenin a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli.

Při kombinované aplikaci se mohou efekty složek navzájem potencovat, to znamená, že účinnost nebo doba účinku kombinace podle vynálezu nebo prostředku podle vynálezu je větší

respektive delší, než účinek respektive doba účinku samostatných složek (synergický efekt). Při kombinované aplikaci to vede ke zmenšení dávek každé ze složek kombinace ve srovnání s použitím samotných složek. Kombinace a prostředky podle vynálezu tak mají tu výhodu, že aplikovaná množství účinných sloučenin se mohou významně snížit a lze tak eliminovat nebo silně snížit nežádoucí vedlejší účinky.

Předložený vynález se dále týká komerční lékové formy, která obsahuje jako farmaceuticky účinnou látku:

- a) NCBE-inhibitor vzorce I a NHE-inhibitor a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli; nebo
- b) NCBE-inhibitor vzorce I a k tomu aktivní látku z jiné skupiny kardiovaskulárně účinných sloučenin a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli; nebo
- c) NCBE-inhibitor vzorce I, NHE-inhibitor a k tomu aktivní látku z jiné skupiny kardiovaskulárně účinných sloučenin a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli,

v každém případě s pokyny pro použití těchto kombinací k současnému, oddělenému, nebo časově odstupňovanému použití při léčbě nebo profylaxi výše uvedených nemocí, zvláště při léčbě kardiovaskulárních onemocnění.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se mohou připravit například tak, že se jednotlivé složky buďto intenzívně míchají v práškové formě, nebo se tyto složky rozpustí ve vhodném rozpouštědle, jako je například nižší alkohol, a rozpouštědlo se následně odstraní.

Vhodný hmotnostní poměr NCBE-inhibitoru k NHE-inhibitoru nebo ke kardiovaskulárně aktivní látce v kombinacích a prostředcích podle vynálezu je 1 : 0,01 až 1 : 100, s výhodou 1 : 0,1 až 1 : 10. Kombinace a prostředky podle vynálezu obsahují s výhodou celkem 0,5 - 99,5 % hmotnostních, zvláště 4 - 99 % hmotnostních, těchto účinných látek.

Při podání podle vynálezu savcům, zejména člověku, se dávky různých účinných složek pohybují například v rozmezí 0,001 až 100 mg/kg/den.

Přehled zkratek:

BCECF	2',7'-bis(2-karboxyethyl)-5,6-karboxyfluorescein
Bn	benzyl
CH ₂ Cl ₂	dichlormethan
CNS	centrální nervový systém
DCI	desorption-chemical ionization
DIP	diisopropylether
DMA	dimethylacetamid
DME	dimethoxyethan
DMF	N,N-dimethylformamid
EE	ethylacetát (EtOAc)
EI	electron impact
eq	ekvivalent
ES	elektrospray-ionization
Esneg	electrospray, negative ionization
Et	ethyl
EtOH	ethanol
FAB	fast atom bombardment
Fmoc	9-fluorenylmethoxykarbonyl
HEP	n-heptan
HOAc	kyselina octová
Me	methyl
MeOH	methanol
MTB	methyl-terc-butylether
NCBE	sodium-dependentní chlorid/bikarbonátový měnič
NHE	sodík/vodíkový kanál
NMP	N-methylpyrrolidon
THF	tetrahydrofuran
t.m.	teplota místnosti

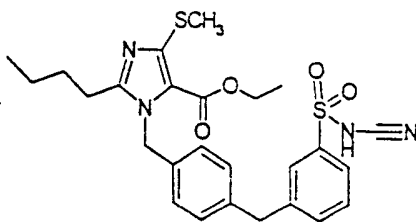
TMU	N,N,N',N'-tetramethylmočovina
t.t.	teplota tání
Tol	toluen

Příklady provedení vynálezu

Všeobecný postup pro přípravu sulfonylkyanamidů ze sulfonamidů
Výchozí sulfonamidový materiál se rozpustí v bezvodém acetonitrilu (10 ml/mmol), přidají se 3 mol-ekvivalenty K_2CO_3 a přikape se jeden mol-ekvivalent 5 N roztoku BrCN v acetonitrilu a reakční směs se refluxuje až do úplného zreagování (typická doba reakce je 10 minut až 6 hodin). Reakční směs se pak bez dalšího zpracování podrobí chromatografii na silikagelu.

Příklad 1

Ethylester kyseliny 2-butyl-5-methylsulfanyl-3-[4-(3'-kyanaminosulfonyl-benzyl)-benzyl]-3H-imidazol-4-karboxylové



Postup syntézy:

a) 3-Brom-N-dimethylaminomethylen-benzensulfonamid

se připraví reakcí 20,3 g 3-brombenzensulfonamidu s 57 ml dimethylacetalu dimethylformamidu ve 120 ml DMF při t.m. po dobu 3 dnů. Po zředění vodou se vzniklá sraženina odsaje. Produkt se vysuší při 50 °C ve vakuu, čímž se získá 20,5 g bezbarvé pevné látky, t.t. 122 °C; MS(ES): 291 (M + H)⁺.

b) Methylester kyseliny 4-[3-(dimethylaminomethylen-sulfamoyl)-benzyl]-benzoové

se připraví skříženou kondenzací 3,5 g 3-brom-N-dimethylamino-methylen-benzensulfonamidu z reakce 1a se 3 ekvivalenty zinečnatého činidla, připraveného z methylesteru kyseliny 4-brommethyl-benzoové v přítomnosti 0,1 ekvivalentu octanu palladnatého, 0,2 ekvivalentu trifenylfosfinu a 0,12 ekvivalentu jodidu měďného ve 200 ml DMF při 80 °C po dobu 3 hodin. Po zředění vodou se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu, čímž se získá 4,1 g bezbarvé pevné látky, t.t. 36-37 °C; MS(ES): 361 (M + H)⁺.

c) 4-(3-Sulfamoyl-benzyl)-benzylalkohol

se připraví ze 3,0 g produktu reakce 1b redukcí lithiualuminiumhydridem (1,2 g) ve 140 ml THF při 0 °C po dobu 0,5 hodin a následným refluxováním po dobu 2 hodin. Vodné zpracování poskytne 1,47 g bezbarvé pevné látky, t.t. 113-115 °C.

d) 4-[3-(Dimethylaminomethylen-sulfamoyl)-benzyl]-benzylalkohol

se připraví z 1,7 g produktu reakce 1c analogickým způsobem, jak je popsáno v experimentu 1a. Získá se 1,98 g bezbarvých krystalů, t.t. 92 °C; MS(ES): 333 (M + H)⁺.

e) Ethylester kyseliny 2-butyl-5-methylsulfanyl-

-3-[4-(3-dimethylamino-methylen-sulfamoyl-benzyl)-benzyl]-
-3H-imidazol-4-karboxylové

se připraví nukleofilní substitucí, při které in situ připravený 4-[3-(dimethylaminomethylen-sulfamoyl)-benzyl]-benzylmethansulfonát (připravený z 0,7 g produktu reakce 1d působením 1 ekvivalentu methansulfonylchloridu v přítomnosti 2 ekvivalentů triethylaminu v methylenchloridu 2 hodiny při 0 °C, následným mícháním 1 hodinu při t.m. a odpařením rozpouštědla) se podrobí reakci se 2 ekvivalenty ethylesteru

kyseliny 2-butyl-5-methylsulfanyl-3H-imidazol-4-karboxylové (J. Med. Chem. 1995, 38, 2357) v přítomnosti 6 ekvivalentů uhličitanu draselného v 18 ml DMF zahříváním na 60 °C po dobu 16 hodin. Vodné zpracování a následná chromatografie na sloupci poskytne 0,31 g bezbarvého oleje; MS(ES): 557 (M + H)⁺.

f) Ethylester kyseliny 2-butyl-5-methylsulfanyl-

-3-[4-(3-sulfamoyl-benzyl)-benzyl]-3H-imidazol-4-karboxylové

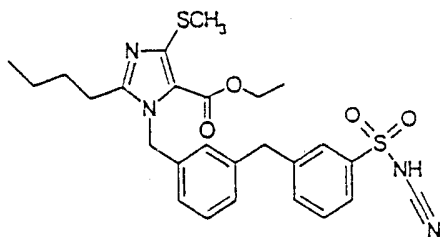
se připraví hydrolýzou 0,3 g produktu reakce 1e zředěnou (1:1) kyselinou chlorovodíkovou (1 ml) v 1 ml ledové kyseliny octové za refluxu po dobu 2 hodin. Přídavek vody a vysušení poskytne 0,27 g bezbarvého pryskyřičného produktu; MS(ES): 502 (M + H)⁺.

g) Ethylester kyseliny 2-butyl-5-methylsulfanyl-3-[4-(3'-kyan-aminosulfonyl-benzyl)-benzyl]-3H-imidazol-4-karboxylové

se připraví kyanací 0,17 g produktu reakce 1f podle všeobecného předpisu; získá se tak 0,1 g bezbarvé pevné látky (pryskyřice), t.t. 62 °C; MS(ES): 527 (M + H)⁺.

Příklad 2

Ethylester kyseliny 2-butyl-5-methylsulfanyl-3-[3-(3'-kyan-aminosulfonyl-benzyl)-benzyl]-3H-imidazol-4-karboxylové



Postup syntézy:

a) Methylester kyseliny 3-[3-(dimethylaminomethylen-sulfamoyl)-benzyl]-benzoové

se připraví skříženou kondenzací 3,1 g produktu z reakce 1a a methylesteru kyseliny 3-brom-methylbenzoové (3 eq) analogicky

jako je popsáno v experimentu 1b, čímž se získá 3,05 g bezbarvé pevné látky, t.t. 95 °C; MS(ES): 361 (M + H)⁺.

b) 3-(3-Sulfamoyl-benzyl)-benzylalkohol

se připraví ze 2,97 g produktu reakce 2a redukcí lithiualuminiumhydridem analogicky, jak je popsáno v experimentu 1c. Získá se 1,9 g bezbarvé pevné látky, t.t. 94 °C. MS(CI): 277 (M)⁺.

c) 3-[3-(Dimethylaminomethylen-sulfamoyl)-benzyl]-benzylalkohol

se připraví z 1,39 g produktu reakce 2b analogickým způsobem, jak je popsáno v experimentu 1a. Získá se 1,41 g bezbarvých krystalů, t.t. 99-100 °C; MS(ES): 333 (M + H)⁺.

d) Ethylester kyseliny 2-butyl-5-methylsulfanyl-
-3-[3-(3-dimethylaminomethylen-sulfamoyl)-benzyl]-
-3H-imidazol-4-karboxylové

se připraví nukleofilní substitucí in situ připraveného 3-[3-(dimethylaminomethylen-sulfamoyl)-benzyl]-benzylmethan-sulfonátu (připraveného z 0,28 g produktu reakce 2c) analogicky jak je popsáno v experimentu 1e, čímž se získá 0,15 g bezbarvého pryskyřičnatého produktu; MS(ES): 557 (M + H)⁺.

e) Ethylester kyseliny 2-butyl-5-methylsulfanyl-
-3-[3-(3-sulfamoyl-benzyl)-benzyl]-3H-imidazol-4-karboxylové

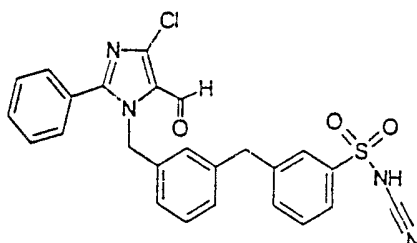
se připraví hydrolýzou 0,15 g produktu reakce 2d analogicky jak je popsáno v experimentu 1f, čímž se získá 0,13 g bezbarvých krystalů, t.t. 49 °C; MS(ES): 502 (M + H)⁺.

f) Ethylester kyseliny 2-butyl-5-methylsulfanyl-
-3-[3-(3'-kyanaminosulfonyl-benzyl)-benzyl]-3H-imidazol-
-4-karboxylové

se připraví kyanací 0,12 g produktu reakce 2e podle všeobecného předpisu; získá se tak 0,07 g bezbarvé pevné látky (pryskyřice), t.t. 172-174 °C; MS(ES): 527 (M + H)⁺.

Příklad 3

2-Fenyl-4-formyl-5-chlor-3-[3-(3'-kyanaminosulfonyl-benzyl)-benzyl]-3H-imidazol



Postup syntézy:

a) 2-Fenyl-4-formyl-5-chlor-3-[3-(3-dimethylaminomethylen-sulfamoyl-benzyl)-benzyl]-3H-imidazol

se připraví nukleofilní substitucí in situ připraveného 3-[3-(dimethylaminomethylen-sulfamoyl)-benzyl]-benzyl-methansulfonátu (z 0,58 g produktu experimentu 2c) analogicky, jak je popsáno v experimentu 1e, s tím rozdílem, že se použije 0,72 g 5-chlor-4-formyl-2-fenyl-3H-imidazolu (Chem. Pharm. Bull. 1976, 24(5), 960). Získá se 0,19 g bezbarvého oleje; MS(ES): 521 (M + H)⁺.

b) 2-Fenyl-4-formyl-5-chlor-3-[3-(3-sulfamoyl-benzyl)-benzyl]-3H-imidazol

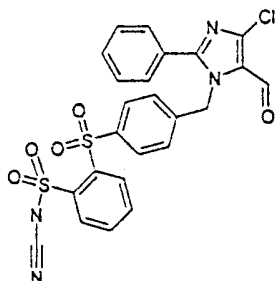
se připraví hydrolýzou 0,17 g produktu experimentu 2a analogickým postupem, jak je popsán v experimentu 1f. Získá se 0,13 g bezbarvých krystalů, t.t. 83-85 °C; MS(ES): 466 (M + H)⁺.

c) 2-Fenyl-4-formyl-5-chlor-3-[3-(3'-kyanaminosulfonyl-benzyl)-benzyl]-3H-imidazol

se připraví kyanací 0,13 g produktu experimentu 3b podle všeobecného postupu. Získá se 0,08 g bezbarvé pevné látky, t.t. 75 °C; MS(ES): 491 (M + H)⁺.

Příklad 4

Kyanamid kyseliny 2-[4-(4-chlor-5-formyl-2-fenyl-imidazol-1-ylmethyl)-benzensulfonyl]-benzensulfonové



a) 2-p-Tolylsulfanyl-benzensulfonamid

Směs 3,0 g 2-chlorbenzensulfonamidu, 2,0 g thiokresolu a 6,5 g K_2CO_3 ve 30 ml DMF se míchá 6 hodin při 100 °C a potom 13 hodin při 120 °C. Reakční směs se nalije do 200 ml vody a extrahuje se 500 ml EE. Organická fáze se potom promyje 100 ml nasyceného vodného roztoku Na_2CO_3 , vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Chromatografie na silikagelu v DIP poskytne 1,4 g bílých krystalů, t.t. 122-124 °C.

R_f (DIP) = 0,36; MS(ES): 280 ($M + H$)⁺.

b) N-Dimethylaminomethylen-2-p-tolylsulfanyl-benzensulfonamid

1,4 g 2-p-tolylsulfanyl-benzensulfonamidu v 10 ml dimethoxymethyl-dimethylaminu se míchá 2 hodiny při t.m. Pak se reakční směs nalije do 500 ml vody, míchá se 2 hodiny a produkt se odsaje a vysuší ve vakuu. Získá se 1,6 g bílých krystalů, t.t. 151 °C. R_f (MTB) = 0,28; MS(DCI): 335 ($M + H$)⁺.

c) N-Dimethylaminomethylen-2-(toluen-4-sulfonyl)-benzen-sulfonamid

1,5 g N-dimethylaminomethylen-2-p-tolylsulfanyl-benzensulfonamidu se rozpustí v 50 ml CH_2Cl_2 a k roztoku se přidá při 0 °C 2,6 g kyseliny m-chlorperbenzoové. Směs se míchá 3 hodiny při t.m., pak se rozloží přidávkem 100 ml nasyceného vodného roztoku Na_2SO_3 , a míchá se ještě 5 minut při t.m. Pak se zředí 150 ml CH_2Cl_2 a promyje se nasyceným vodným roztokem

Na_2CO_3 (2 x 50 ml). Po vysušení nad síranem hořečnatým a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 1,5 g bílých krystalů, t.t. 178 °C. R_f (EE) = 0,44; MS(ES): 367 (M + H)⁺.

d) 2-(4-Brommethyl-benzensulfonyl)-N-dimethylaminomethylen-benzensulfonamid

Směs 1,5 g N-dimethylaminomethylen-2-(toluen-4-sulfonyl)-benzensulfonamidu, 0,74 g NBS a 20 mg benzoylperoxidu v 15 ml chlorbenzenu se refluxuje po dobu 2 hodin. Po vychladnutí se reakční směs zředí 100 ml toluenu a promyje se jednou 20 ml nasyceného vodného roztoku Na_2SO_3 a dvakrát 50 ml nasyceného vodného roztoku Na_2CO_3 . Po vysušení nad síranem hořečnatým a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 1,6 g amorfni pevné látky, která se bez čištění použije v dalším experimentu. R_f (EE) = 0,44; MS(ES): 445 (M + H)⁺.

e) 2-[4-(4-Chlor-5-formyl-2-fenyl-imidazol-1-ylmethyl)-benzensulfonyl]-N-dimethylaminomethylen-benzensulfonamid

Směs 1,6 g 2-(4-brommethyl-benzensulfonyl)-N-dimethylaminomethylen-benzensulfonamidu, 680 mg 5-chlor-2-fenyl-3H-imidazol-4-karbaldehydu a 1,4 g K_2CO_3 v 15 ml bezvodého DMF se míchá při t.m. 3 dny. Reakční směs se pak zředí 200 ml EE a promyje se třemi 50 ml porcemi nasyceného vodného roztoku Na_2CO_3 . Po vysušení nad síranem hořečnatým a odpaření rozpouštědla ve vakuu se zbytek podrobí chromatografii na silikagelu v MTB. Získá se tak 240 mg bezbarvého oleje. R_f (MTB) = 0,08; MS(ES): 571 (M + H)⁺.

f) 2-[4-(4-Chlor-5-formyl-2-fenyl-imidazol-1-ylmethyl)-benzensulfonyl]-benzensulfonamid

Směs 230 mg 2-[4-(4-chlor-5-formyl-2-fenyl-imidazol-1-ylmethyl)-benzensulfonyl]-N-dimethylaminomethylen-benzensulfonamidu, 3 ml ethanolu a 3 ml nasyceného vodného roztoku HCl se refluxuje 2 hodiny. Reakční směs se nechá zchladnout, nalije se do 10 ml vody a produkt se odfiltruje.

Chromatografie na silikagelu v MTB poskytne 151 mg amorfni pevné látky. R_f (MTB) = 0,41; MS(ES): 516 (M + H)⁺.

g) Kyanamid kyseliny 2-[4-(4-chlor-5-formyl-2-fenyl-imidazol-1-ylmethyl)-benzensulfonyl]-benzensulfonové

Směs 145 mg 2-[4-(4-chlor-5-formyl-2-fenyl-imidazol-1-ylmethyl)-benzensulfonyl]-benzensulfonamidu, 117 mg K₂CO₃ a 56 µl 5 M roztoku BrCN v acetonitrilu se refluxuje ve 2 ml bezvodého acetonitrilu po dobu 90 minut. Pak se reakční směs nechá vychladnout a podrobí se chromatografii ve směsi EE/MeOH (10:1). Získá se tak 90 mg amorfni pevné látky. R_f (EE/MeOH 10:1) = 0,27; MS(ES): 541 (M + H)⁺.

Farmakologická data

Inhibice Na⁺-dependentního Cl⁻/HCO₃⁻ měniče (NCBE) v lidských endoteliálních buňkách

Lidské endoteliální buňky (ECV-304) se uvolní z kultivačních nádob pomocí pufru trypsin/EDTA (0,05/0,02% ve fosfátovém pufru) a po centrifugaci (100 g, 5 minut) se suspendují v pufrovaném solném roztoku (mmol/l 115 NaCl, mmol/l 20 NH₄Cl, 5 mmol/l KCl, 1 mmol/l CaCl₂, 1 mmol/l MgSO₄, 20 mmol/l kyseliny N-(2-hydroxyethyl)piperazin--N-2-ethansulfonové (HEPES), 5 mmol/l glukózy a 1 g/l hovězího serumalbuminu; pH 7,4). Tato buněčná suspenze se inkubuje 20 minut při 37 °C s 5 µM BCECF-acetoxymethylesteru. Pak se buňky promyjí a resuspendují se v pufrovém roztoku, neobsahujícím sodné ani bikarbonátové ionty (5 mmol/l HEPES, 133,8 mmol/l cholinchloridu, 4,7 mmol/l KCl, 1,25 mmol/l MgCl₂, 0,97 mmol/l K₂HPO₄, 0,23 mmol/l KH₂PO₄, 5 mmol/l glukózy; pH 7,4).

Pro následná fluorescenční měření ve FLIPRu (Fluorescent Imaging Plate Reader) se do každé jamky 96jamkové mikrotitrační destičky napipetuje 100 µl této suspenze, obsahující 20 000

buněk na každou jamku, a mikrotitrační destička se centrifuguje (100 g, 5 minut).

Ve FLIPRu se z další připravené mikrotitrační destičky odebere po 100 μ l pufového roztoku a napipetuje se do každé z 96 jamek destičky k měření. Přitom se použije pro 100%ní kontrolu, t.j. obnovení intracelulárního pH (pH_i) nad NCBE, roztok pufru obsahujícího bikarbonátové a sodné ionty (5 mmol/l HEPES, 93,8 mmol/l NaCl, 40 mmol/l NaHCO_3 , 4,7 mmol/l KCl, 1,25 mmol/l CaCl_2 , 1,25 mmol/l MgCl_2 , 0,97 mmol/l Na_2HPO_4 , 0,23 mmol/l NaH_2PO_4 , 5 mmol/l glukózy; pH 7,4), který obsahuje 50 μ M HOE 642. Pro 0%ní kontrolu, t.j. nulovou regeneraci pH_i , se použije roztok pufru, neobsahujícího bikarbonátové ionty, ale obsahujícího sodné ionty (5 mmol/l HEPES, 133,8 mmol/l NaCl, 4,7 mmol/l KCl, 1,25 mmol/l CaCl_2 , 1,25 mmol/l MgCl_2 , 0,97 mmol/l Na_2HPO_4 , 0,23 mmol/l NaH_2PO_4 , 5 mmol/l glukózy; pH 7,4), ke kterému bylo rovněž přidáno 50 μ M HOE 642. Sloučeniny vzorce I podle vynálezu se přidají v různých koncentracích k roztoku, obsahujícímu sodné a bikarbonátové ionty.

Po přidání roztoků pufrů k okyseleným a obarveným buňkám, nacházejícím se na měřicí destičce, měří se pro každou jamku destičky přírůstek fluorescenční intenzity, který odpovídá vzrůstu pH_i . Kinetiky se měří při 35 °C v časovém rozmezí 2 minut.

Nárůst intenzity fluorescence pro různé koncentrace sloučenin podle vynálezu se pak vztáhnou na obě kontroly a z toho se vypočte inhibiční efekt těchto sloučenin.

Výsledky

Zbytková aktivita NCBE při koncentraci inhibitoru 10 μ M

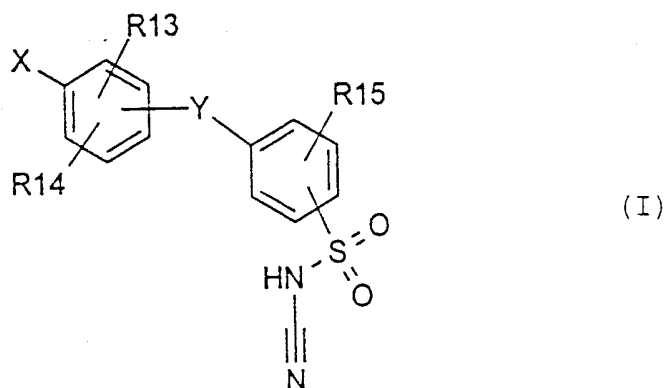
Příklad	Zbytková aktivita
1	11,1
2	35,2
3	24,3

Kubát

ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce

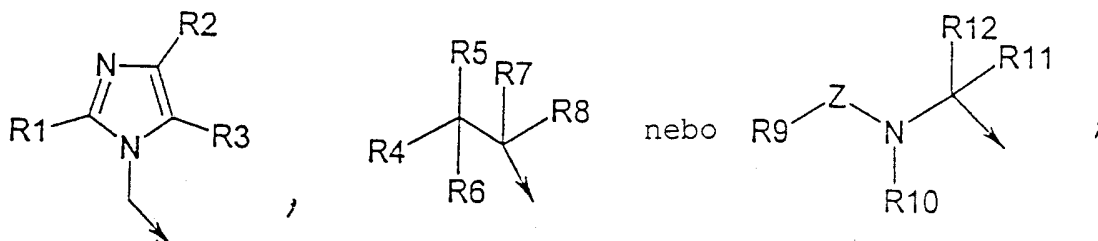
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce I



kde symboly mají následující význam:

X je



R(1) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku; nebo skupina $-C_aH_{2a}$ -fenyl,

příčemž fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $NR(19)R(20)$;

R(19) a R(20) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

a je rovno nule, 1 nebo 2;

nebo

R(1) je skupina $-C_6H_{2b}$ -heteroaryl obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku,

příčemž heteroarylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $NR(21)R(22)$;

R(21) a R(22) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku; a
b je rovno nule, 1 nebo 2;

nebo

R(1) je skupina $-C_6H_{2c}$ -cykloalkyl obsahující 3, 4, 5, 6, nebo 7 atomů uhlíku; a

c je rovno nule, 1 nebo 2;

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina $-CN$, skupina $-NO_2$, skupina $CH_2OR(23)$, skupina $CO-R(24)$ nebo skupina $O-R(25)$; kde

R(23) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

R(24) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, skupina $OR(26)$ nebo fenylová skupina;

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty z řady 1 - 3 substituentů ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $NR(27)R(28)$; kde

R(27) a R(28) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(26) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, nebo 8 atomů uhlíku;

R(25) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina;

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(29)R(30); kde

R(29) a R(30) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku; nebo

R(25) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(31)R(32); kde

R(31) a R(32) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku; nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_6\text{H}_4$ -fenyl,

příčemž fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(33)R(34), kde

R(33) a R(34) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

d je rovno nule, 1 nebo 2;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina $-C_6H_2e-$ -heteroaryl, obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku,

kde heteroarylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $NR(35)R(36)$;

R(35) a R(36) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

a

e je rovno nule, 1 nebo 2;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina $-SO_f-R(37)$,

kde R(37) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, nebo 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-C_6H_2g-$ -fenyl,

kde fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $NR(38)R(39)$;

kde R(38) a R(39) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

f je rovno nule, 1 nebo 2; a

g je rovno nule, 1 nebo 2;

R(4) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, 1-naftylová skupina, 2-naftylová

skupina, skupina $-C_iH_{2i}$ -cykloalkyl obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-C_iH_{2i}$ -fenyl, kde

fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina $SO_3R(48)$, skupina $OR(49)$, skupina $NR(50)R(51)$, skupina $-CN$, skupina $-NO_2$ nebo skupina $CO-R(52)$; kde

i je rovno nule, 1 nebo 2;

R(48) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo skupina $NR(53)R(54)$, kde

R(53) a R(54) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

j je rovno nule, 1 nebo 2;

R(49) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(50) a R(51) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(52) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina $OR(55)$, kde

R(55) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

nebo

R(4) a R(6) společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fluorenylovou skupinu;

R(5), R(6), R(7) a R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, skupina CF_3 , skupina $O-R(56)$, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, skupina $-C_kH_{2k}$ -fenyl,

kde fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(57)R(58);

kde R(57) a R(58) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

k je rovno nule, 1 nebo 2;

R(56) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(59)R(60);

R(59) a R(60) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

nebo

R(56) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(61)R(62);

kde R(61) a R(62) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

nebo

R(5) a R(7) spolu tvoří druhou vazbu mezi uhlíkovými atomy, nesoucími zbytky R(6) a R(8), přičemž R(4), R(6) a R(8) jsou definovány výše;

R(9) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina $-C_IH_{2I-II}-A$, kde

II je rovno nule nebo 2; a

I je rovno nule, 1, 2, 3 nebo 4;

příčemž I se nerovná nule nebo 1, když II se rovná 2;

R(10) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo alkenylová skupina obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina $-C_mH_{2m-mm}-B$, kde

mm je rovno nule nebo 2; a

m je rovno nule, 1, 2, 3 nebo 4;

příčemž m se nerovná nule nebo 1, když mm se rovná 2;

R(11) a R(12) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

Z je karbonylová skupina nebo sulfonylová skupina;

A a B nezávisle na sobě jsou

1. arylová skupina obsahující 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 nebo 14 atomů uhlíku, s výhodou fenylová skupina, 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina;
2. skupina, definovaná v bodu 1, která je substituovaná 1, 2, nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina $SO_nR(63)$, skupina $OR(64)$, skupina $NR(65)R(66)$, skupina $-CN$, skupina $-NO_2$ nebo skupina $CO-R(67)$;
3. heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku;
4. skupina definovaná v bodu 3, která je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny: atom

fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina $\text{NR}(68)\text{R}(69)$;

5. cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku;

6. skupina $\text{O-R}(70)$; nebo

7. skupina $\text{O-R}(71)$;

n je rovno nule, 1 nebo 2;

$\text{R}(70)$ a $\text{R}(71)$ nezávisle na sobě jsou:

1. atom vodíku;

2. alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

3. skupina $-\text{C}_o\text{H}_{2o-oo}-\text{fenyl}$, kde

oo je rovno nule nebo 2; a

o je rovno nule, 1, 2, 3 nebo 4;

přičemž o se nerovná nule nebo 1, když oo je rovno 2;

4. skupina definovaná v bodu 3, přičemž fenylová část je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina $\text{SO}_p\text{R}(72)$, skupina $\text{OR}(73)$, skupina $\text{NR}(74)\text{R}(75)$, skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{NO}_2$ nebo skupina $\text{CO-R}(76)$; nebo

5. alkenylová skupina, obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

$\text{R}(63)$ a $\text{R}(72)$ nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $\text{NR}(77)\text{R}(78)$;

$\text{R}(67)$ a $\text{R}(76)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina $\text{OR}(89)$;

R(89) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

R(64), R(65), R(66), R(68), R(69), R(73), R(74), R(75), R(77) a R(78) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

p nezávisle na sobě je rovno nule, 1 nebo 2;

R(13), R(14) a R(15) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, skupina -CN, skupina -NO₂, skupina SO_qR(79), skupina CO-R(80) nebo skupina O-R(81);

q nezávisle na sobě je rovno nule, 1 nebo 2;

R(79) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 uhlíkových atomů, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(82)R(83);

R(82) a R(83) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(80) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina OR(84);

R(84) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

R(81) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, hydroxylová skupina nebo skupina NR(82)R(83);

Y je skupina CR(16)R(17), skupina CO, atom síry, skupina SO₂, atom kyslíku, nebo skupina NR(18);

R(16) je atom vodíku nebo skupina -OR(85), kde

R(85) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo skupina CO-R(86);

R(86) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, nebo hydroxylová skupina;

R(17) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku;

R(18) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, skupina CO-R(87), nebo skupina SO₂R(88);

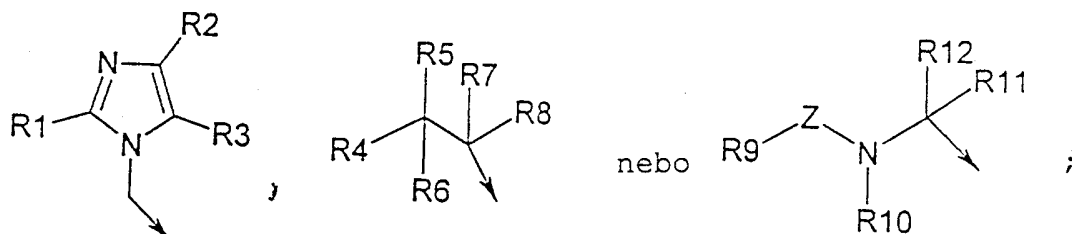
R(87) a R(88) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, nebo hydroxylová skupina;

a její fyziologicky přijatelné soli.

2. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde symboly mají následující význam:

X je



R(1) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku; nebo skupina $-C_aH_{2a}$ -fenyl,

příčemž fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

a je rovno nule nebo 1;

nebo

R(1) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(1) je skupina $-C_cH_{2c}$ -cykloalkyl obsahující 3, 4, 5, 6, nebo 7 atomů uhlíku; a

c je rovno nule nebo 1;

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , skupina $-CN$,

skupina $-\text{NO}_2$, skupina $\text{CH}_2\text{OR}(23)$, skupina $\text{CO}-\text{R}(24)$ nebo skupina $\text{O}-\text{R}(25)$;

$\text{R}(23)$ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(24)$ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina $\text{OR}(26)$ nebo fenylová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina, nebo hydroxylová skupina;

$\text{R}(26)$ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(25)$ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

$\text{R}(25)$ je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

$\text{R}(2)$ a $\text{R}(3)$ nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_6\text{H}_5$ -fenyl,

příčemž fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu,

skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

d je rovno nule nebo 1;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou heteroaryloví skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina $-\text{SO}_f-\text{R}(37)$,

kde R(37) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_g\text{H}_{2g}$ -fenyl,

příčemž fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

f je rovno nule, 1 nebo 2;

g je rovno nule nebo 1;

R(4) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, skupina $-\text{C}_i\text{H}_{2i}$ -cykloalkyl obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_i\text{H}_{2i}$ -fenyl, kde

fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $\text{SO}_j\text{R}(48)$, skupina $\text{OR}(49)$, skupina $\text{NR}(50)\text{R}(51)$, skupina $-\text{CN}$ nebo skupina $\text{CO}-\text{R}(52)$;

i je rovno nule, 1 nebo 2;

R(48) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo skupina NR(53)R(54), kde

R(53) a R(54) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina;

j je rovno nule nebo 2;

R(49) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(50) a R(51) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina;

R(52) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina OR(55), kde

R(55) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

nebo

R(4) a R(6) společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fluorenylovou skupinu;

R(5), R(6), R(7) a R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, skupina CF₃, skupina O-R(56), alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, skupina -C_kH_{2k}-fenyl,

kde fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

k je rovno nule nebo 1;

R(56) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými

nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(56) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(5) a R(7) spolu tvoří druhou vazbu mezi uhlíkovými atomy, nesoucími zbytky R(6) a R(8), přičemž R(4), R(6) a R(8) jsou definovány výše;

R(9) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_I\text{H}_{2I-II}-\text{A}$, kde

II je rovno nule nebo 2; a

I je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

přičemž I se nerovná nule nebo 1, když II se rovná 2;

R(10) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_m\text{H}_{2m-mm}-\text{B}$, kde

mm je rovno nule nebo 2; a

m je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

přičemž m se nerovná nule nebo 1, když mm se rovná 2;

R(11) a R(12) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

Z je karbonylová skupina nebo sulfonylová skupina;

A a B nezávisle na sobě jsou

1. fenylová skupina;
2. skupina, definovaná v bodu 1, která je substituovaná 1, 2, nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny:
alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $\text{SO}_n\text{R}(63)$,
skupina $\text{OR}(64)$, skupina $-\text{CN}$ nebo skupina $\text{CO}-\text{R}(67)$;
3. 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina;
4. skupina definovaná v bodu 3, která je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny:
alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina,
methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;
5. heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku;
6. skupina, definovaná v bodu 5, která je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny:
alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina,
methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;
7. cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku;
8. skupina $\text{O}-\text{R}(70)$; nebo
9. skupina $\text{O}-\text{R}(71)$;
n je rovno nule, 1 nebo 2;
 $\text{R}(70)$ a $\text{R}(71)$ nezávisle na sobě jsou:
 1. atom vodíku;
 2. alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;
 3. skupina $-\text{C}_o\text{H}_{2o-oo}-\text{fenyl}$, kde
oo je rovno nule nebo 2; a
o je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

příčemž o se nerovná nule nebo 1, když oo je rovno 2;

4. skupina definovaná v bodu 3, přičemž fenylová část je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $SO_2R(72)$, skupina $OR(73)$, skupina $-CN$, skupina $-NO_2$ nebo skupina $CO-R(76)$; nebo

5. alkenylová skupina, obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$R(63)$ a $R(72)$ nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $NR(77)R(78)$;

$R(67)$ a $R(76)$ nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina O -alkyl obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$R(64)$ a $R(73)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

p nezávisle na sobě je rovno nule, 1 nebo 2;

$R(13)$, $R(14)$ a $R(15)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-CN$, skupina $SO_2-R(79)$, skupina $CO-R(80)$ nebo skupina $O-R(81)$;

q je rovno nule, 1 nebo 2;

$R(79)$ je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

$R(80)$ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $OR(84)$;

$R(84)$ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(81) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

Y je skupina $\text{CR}(16)\text{R}(17)$, skupina CO , atom síry, skupina SO_2 , atom kyslíku, nebo skupina $\text{NR}(18)$;

R(16) je atom vodíku nebo skupina $-\text{OR}(85)$, kde

R(85) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $\text{COR}(86)$;

R(86) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(17) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, nebo 4 atomy uhlíku;

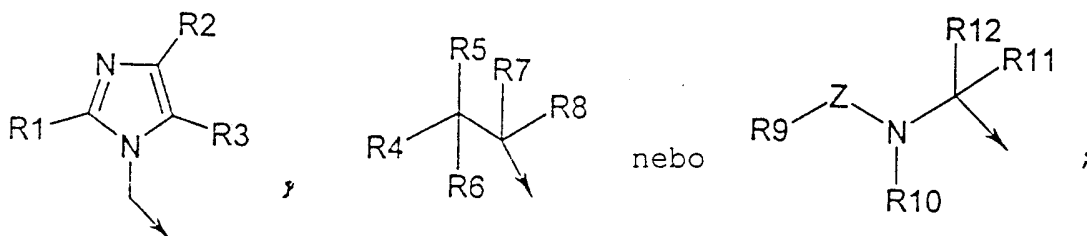
R(18) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina $\text{COR}(87)$, nebo skupina $\text{SO}_2\text{R}(88)$;

R(87) a R(88) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

a její fyziologicky přijatelné soli.

3. Sloučenina vzorce I podle nároku 1 a/nebo 2, kde symboly mají následující význam:

X je



R(1) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(1) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(1) je cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, nebo 7 atomů uhlíku;

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF₃, skupina -CN, skupina -NO₂, skupina CO-R(24) nebo skupina O-R(25);

R(24) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina OR(26) nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF₃, methylová skupina, methoxylová skupina, nebo hydroxylová skupina;

R(26) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(25) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina $-\text{SO}_f-\text{R}(37)$,

kde R(37) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

f je rovno nule nebo 2;

R(4) je methylová skupina, ethylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_i\text{H}_{2i}-\text{fenyl}$;

i je rovno nule nebo 1;

nebo

R(4) a R(6) společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fluorenylovou skupinu;

R(5) a R(7) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, nebo společně tvoří druhou vazbu mezi uhlíkovými atomy, nesoucími zbytky R(6) a R(8);

R(6) a R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, skupina CF_3 , skupina O-R(56) , alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina $-\text{C}_k\text{H}_{2k}$ -fenyl,

kde fenylová část je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

k je rovno nule nebo 1;

R(56) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

nebo

R(56) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

R(9) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_I\text{H}_{2I-II}-\text{A}$, kde

II je rovno nule nebo 2; a

I je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

přičemž I se nerovná nule nebo 1, když II se rovná 2;

R(10) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-C_mH_{2m-mm}-B$, kde

mm je rovno nule nebo 2; a

m je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

přičemž m se nerovná nule nebo 1, když mm se rovná 2;

R(11) a R(12) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo methylová skupina;

Z je karbonylová skupina nebo sulfonylová skupina;

A a B nezávisle na sobě jsou

1. fenylová skupina;

2. skupina, definovaná v bodu 1, která je substituovaná 1, 2, nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $SO_2R(63)$, skupina $OR(64)$, skupina $-CN$ nebo skupina $CO-R(67)$;

3. 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina;

4. skupina definovaná v bodu 3, která je substituovaná substituentem ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

5. heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku;

6. skupina, definovaná v bodu 5, která je substituovaná substituentem ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

7. cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku;

R(63) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(67) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina O-alkyl obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(64) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(13), R(14) a R(15) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $\text{SO}_q\text{-R}(79)$, skupina $\text{CO-R}(80)$ nebo skupina $\text{O-R}(81)$;

q je rovno nule nebo 2;

R(79) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

R(80) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $\text{OR}(84)$;

R(84) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(81) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná 1, 2 nebo 3 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina, methoxylová skupina nebo hydroxylová skupina;

Y je skupina $\text{CR}(16)\text{R}(17)$, skupina CO , atom síry, skupina SO_2 , atom kyslíku, nebo skupina $\text{NR}(18)$;

R(16) je atom vodíku nebo skupina $-\text{OR}(85)$, kde

R(85) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina CO-R(86);

R(86) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF₃, methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(17) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3, nebo 4 atomy uhlíku;

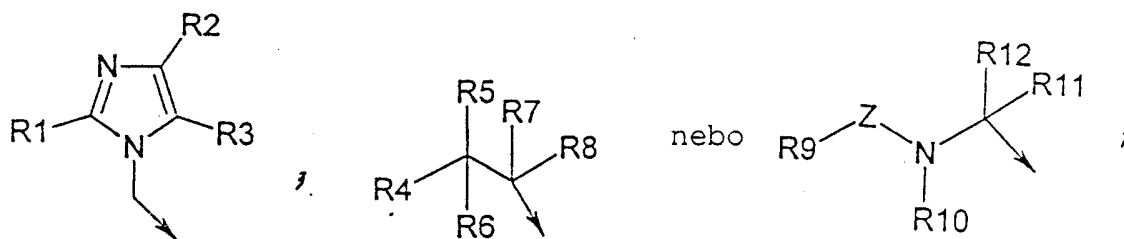
R(18) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina CO-R(87), nebo skupina SO₂R(88);

R(87) a R(88) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CF₃, methylová skupina nebo methoxylová skupina;

a její fyziologicky přijatelné soli.

4. Sloučenina vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, kde symboly mají následující význam:

X je



R(1) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom

chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(1) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(1) je cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6, nebo 7 atomů uhlíku;

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $\text{CO}-\text{R}(24)$ nebo skupina $\text{O}-\text{R}(25)$;

R(24) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina $\text{OR}(26)$ nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(26) je atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina;

R(25) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(25) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina $-\text{SO}_2-\text{R}(37)$,

kde R(37) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

f je rovno nule nebo 2;

R(4) je methylová skupina, ethylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fenylová skupina;

R(4) a R(6) společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, nebo fluorenylovou skupinu;

R(5) a R(7) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, nebo společně tvoří druhou vazbu mezi uhlíkovými atomy, nesoucími zbytky R(6) a R(8);

R(6) a R(8) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, skupina CF_3 , skupina $\text{O}-\text{R}(56)$, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4

atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(56) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(56) je heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(9) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_I\text{H}_{2I-II}-\text{A}$, kde

II je rovno nule nebo 2; a

I je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

příčemž I se nerovná nule nebo 1, když II se rovná 2;

R(10) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina $-\text{C}_m\text{H}_{2m-mm}-\text{B}$, kde

mm je rovno nule nebo 2; a

m je rovno nule, 1, 2 nebo 3;

příčemž m se nerovná nule nebo 1, když mm se rovná 2;

R(11) a R(12) nezávisle na sobě jsou atom vodíku nebo methylová skupina;

Z je karbonylová skupina nebo sulfonylová skupina;

A a B nezávisle na sobě jsou

1. fenylová skupina;
2. skupina, definovaná v bodu 1, která je substituovaná substituentem ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $\text{SO}_2\text{R}(63)$, skupina $\text{OR}(64)$, skupina $-\text{CN}$ nebo skupina $\text{CO-R}(67)$;
3. 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina;
4. skupina definovaná v bodu 3, která je substituovaná substituentem ze skupiny: alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;
5. heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku;
6. skupina, definovaná v bodu 5, která je substituovaná substituentem ze skupiny: atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;
7. cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku;

$\text{R}(63)$ je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(64)$ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(67)$ je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo skupina O-alkyl obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

$\text{R}(13)$, $\text{R}(14)$ a $\text{R}(15)$ nezávisle na sobě jsou atom vodíku, methylová skupina, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $\text{SO}_2\text{-R}(79)$, skupina $\text{CO-R}(80)$ nebo skupina $\text{O-R}(81)$;

$\text{R}(79)$ je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom

chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(80) je atom vodíku, methylová skupina nebo skupina OR(84);

R(84) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

R(81) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

Y je skupina CR(16)R(17), skupina CO, atom síry nebo skupina SO_2 ;

R(16) je atom vodíku nebo skupina -OR(85);

R(85) je atom vodíku, methylová skupina nebo skupina COR(86);

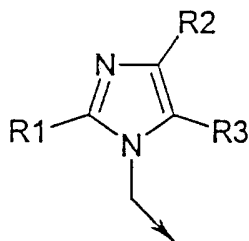
R(86) je methylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(17) je atom vodíku nebo methylová skupina;

a její fyziologicky přijatelné soli.

5. Sloučenina vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, kde symboly mají následující význam:

X je



R(1) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina CO-R(24) nebo skupina O-R(25) ;

R(24) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, skupina OR(26) nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(26) je atom vodíku, methylová skupina nebo ethylová skupina;

R(25) je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(25) je heteroarylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo cykloalkylová skupina obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny

atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

nebo

R(2) a R(3) nezávisle na sobě jsou skupina $-\text{SO}_f-\text{R}(37)$,

kde R(37) je alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

f je rovno nule nebo 2;

R(13), R(14) a R(15) nezávisle na sobě jsou atom vodíku, methylová skupina, atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , skupina $-\text{CN}$, skupina $\text{SO}_2-\text{R}(79)$, skupina $\text{CO}-\text{R}(80)$ nebo skupina $\text{O}-\text{R}(81)$;

R(79) a R(81) nezávisle na sobě jsou alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, nebo fenylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná substituentem ze skupiny atom fluoru, atom chloru, skupina CF_3 , methylová skupina nebo methoxylová skupina;

R(80) je atom vodíku, methylová skupina nebo skupina $\text{OR}(84)$;

R(84) je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku;

Y je methylenová skupina;

a její fyziologicky přijatelné soli.

6. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 5 a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, k t e r é s e v y z n a č u j í t í m, že jsou použity jako léčiva.
7. Farmaceutický prostředek, k t e r ý s e v y z n a č u j e t í m, že obsahuje účinné množství sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 5 a/nebo jeho fyziologicky přijatelné soli.
8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7, k t e r ý s e v y z n a č u j e t í m, že navíc obsahuje účinné množství NHE-inhibitoru a/nebo účinné množství látky ze skupiny kardiovaskulárně aktivních sloučenin, a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí.
9. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 5 a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, k t e r é s e v y z n a č u j í t í m, že jsou použity jako inhibitory natrium-dependentního bikarbonát/chloridového měniče (NCBE).
10. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 5 a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, k t e r é s e v y z n a č u j í t í m, že jsou použity při léčbě nebo profylaxi srdečního infarktu, anginy pectoris, onemocnění vyvolaných ischemickými stavy, poruch dýchací motoriky, ischemických srdečních stavů, ischemických stavů periferní i centrální nervové soustavy, mrtvice, ischemických stavů periferních orgánů a končetin, onemocnění, způsobených primárně nebo sekundárně proliferací buněk, nebo při šokových stavech, nebo při chirurgických operacích a transplantacích orgánů, nebo při konzervaci a uchovávání transplantátů pro chirurgické zákroky.

11. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 5 a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, k t e r é s e v y z n a č u j í t í m, že jsou použity pro léčbu a/nebo profylaxi rakoviny.
12. Farmaceutický prostředek podle nároku 7 a/nebo 8, k t e r ý s e v y z n a č u j e t í m, že se použije při léčbě a/nebo profylaxi srdečního infarktu, anginy pectoris, onemocnění vyvolaných ischemickými stavy, poruch dýchací motoriky, ischemických srdečních stavů, ischemických stavů periferní i centrální nervové soustavy a mrtvice, ischemických stavů periferních orgánů a končetin, onemocnění, způsobených primárně nebo sekundárně proliferací buněk, při šokových stavech, nebo při chirurgických operacích a transplantacích orgánů, nebo při konzervaci a uchovávání transplantátů pro chirurgické zákroky.
13. Farmaceutický prostředek podle nároku 7 a/nebo 8, k t e r ý s e v y z n a č u j e t í m, že se použije při léčbě a/nebo profylaxi rakoviny.



ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce