

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

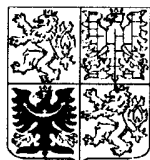
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

385-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09. 02. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.02.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/19705133**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 08. 98**
(**Věstník č. 8/98**)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 335/02
C 07 D 211/72
C 07 C 403/04
C 07 C 13/20
A 61 K 31/38
A 61 K 31/435
A 61 K 31/015

(71) Přihlášovatel:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

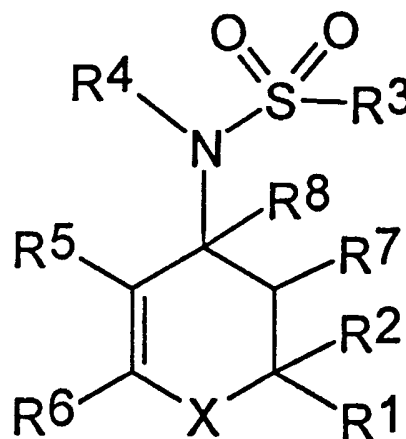
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučeniny substituované sulfonamido-
vou skupinou, léčivo, které je obsahuje, a
jejich použití**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém mají symboly R¹ až R⁸ a X významy definované v nárocích, které jsou cennými látkami pro přípravu léčiv s blokujícími účinky na K⁺-kanál, zejména pro přípravu léčiva k léčení nebo profylaxi stimulované sekrece žaludeční kyseliny, vředů žaludku a střev, refluxní esofagitidy, průjmů, všech typů arytmií včetně ventrikulárních a superventrikulárních arytmií, a reentry.arytmií a k profylaxi náhlé srdeční smrti v důsledku komorové fibrilace. Dále se popisuje léčivo, které tyto sloučeniny obsahuje, a použití těchto sloučenin pro přípravu léčiv.



CZ 385-98 A3



175 711/KB

- 1 -

Sloučeniny substituované sulfonamidovou skupinou, léčivo, které je obsahuje, a jejich použití

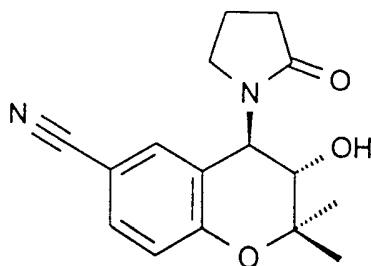
Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin substituovaných sulfonamidovou skupinou, způsobu jejich přípravy, jejich použití jako léčiva nebo diagnostického činidla, jakož i léčiv, která je obsahují.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce I jsou příbuzné se skupinou 4-acylaminochromanových derivátů, intenzivně zkoumanou v posledním desetiletí v chemii léčiv, zvláště s 2,2-dialkyl-4-acylamino-3-chromanoly.

Nejprominentnějším zástupcem takových 4-acylaminochromanů je cromakalim vzorce XII



(XII)

a mnoho následných preparátů odvozených od tohoto preparátu (například Edwards a Weston, TIPS 11, 417 - 422 (1990), "Structure Activity Relationships of K⁺ channel openers").

Cromakalim a další příbuzné 4-acylaminochromanové deriváty jsou sloučeninami s relaxačním účinkem na hladké svalstvo, takže je lze použít ke snižování zvýšeného krevního tlaku pomocí relaxace cévních svalů a k léčení astmatu pomocí relaxace hladkého svalstva dýchacích cest. Pro všechny tyto preparáty je společné, že působí na buněčné úrovni, například na buňky hladkých svalů, kde vedou k otevírání určitých



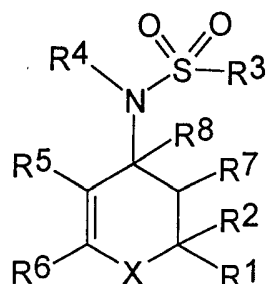
draslíkových kanálů (K^+ -kanálů) citlivých na ATP. Zvýšení záporného náboje v buňce ("hyperpolarizace"), vyvolané vylučováním draselných iontů, působí sekundárními mechanismy proti zvyšování intracelulárního Ca^{2+} a tím proti aktivaci buňky, například kontrakci svalu.

Mezi existující publikace, ve kterých je popsána korelace mezi inhibičním působením na I_{SK} -kanál, a zabráněním život ohrožujícím srdečním arytmiím, jak jsou vyvolány například β -adrenergní hyperstimulací, patří například T. J. Colatsky, C. H. Follmer a C. F. Starmer: "Channel Specificity in Antiarrhythmic Drug Action; Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias", *Circulation* (1990) 82: 2235 - 2242; A. E. Busch, K. Malloy, W. J. Groh, M. D. Varnum, J. P. Adelman a J. Maylie; "The novel class III antiarrhythmics NE-10064 and NE-10133 inhibit I_{SK} channels in *Xenopus* oocytes and I_{KS} in guinea pig cardiac myocytes", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1994) 202: 265 - 270.

2-karboxy-4-amidotetrahydrochinolony jsou předmětem práce, kterou publikovali P. D. Leeson a kol., *J. Med. Chem.* 35 (1992) 1954 - 1968, a evropského zveřejňovacího spisu 386 839. Popsané sloučeniny jsou jak strukturně odlišné od sloučenin podle vynálezu tak rovněž jejich farmakologické vlastnosti nejsou srovnatelné a jsou tedy vhodné pro jinou oblast terapeutického použití.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



(I)



ve kterém

X představuje skupinu $-[S(O)_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-NR^9-$, $-[CR^9R^{23}]-$ nebo $-CO-$,

R^9 znamená atom vodíku nebo skupinu $-(C_nH_{2n})-R^{10}$,

n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

R^{10} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

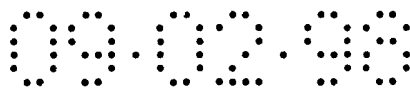
přičemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_nH_{2n} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-NR^{11}-$, kde

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo

R^{10} znamená pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

nebo R^9 společně s R^1 tvoří vazbu,

R^{23} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, karboxyskupinu, skupinu COO-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-CO-R^{24}$, a



R^{24} znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, symboly R^1 a R^2 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

nebo symboly R^1 a R^2 společně znamenají alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomy uhlíku,

R^3 představuje skupinu $R^{12}-C_aH_{2a}[NR^{13}]_m-$,

R^{12} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

a má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

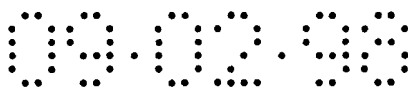
m má hodnotu 0 nebo 1, a

R^{13} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

nebo symboly R^{12} a R^{13} společně představují alkylenovou skupinu se 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenové skupině může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^4 znamená skupinu $R^{14}-C_rH_{2r}-$,



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

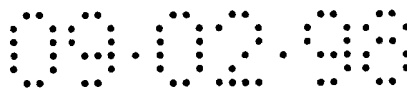
R¹⁴ představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

příčemž jedna skupina CH₂ ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou -C=C-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR¹¹-, -[SO_{0, 1 nebo 2}]- nebo -NR¹¹-,

nebo symboly R³ a R⁴ společně představují alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH₂ v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou -[SO_{0, 1 nebo 2}]-, -CO- nebo -NR¹¹-,

symboly R⁵ a R⁶ společně znamenají skupinu -CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-, -CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=N-, -CR¹⁵=CR¹⁶-N=CR¹⁸, -CR¹⁵=N-CR¹⁷=N-, -CR¹⁵=N-N=CR¹⁸-, -N=CR¹⁶-CR¹⁷=N- nebo -S-CR¹⁵=CR¹⁶-,

symboly R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ a R¹⁸ nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu C₂F₅, C₃F₇ nebo N₃, nitroskupinu, skupinu -CONR¹⁹R²⁰, -COOR²¹, R²²-C_sH_{2s}-Z- nebo fenylovou skupinu, která je nesubsti-



tuovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

symboly R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^{21} představuje atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu $-C_uH_{2u}-NR^{19}R^{20}$, kde

u má hodnotu 2 nebo 3,

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

R^{22} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupinu $-COOR^{21}$, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

s má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a

Z představuje skupinu $-[S(O)_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$, $-SO_2-NR^{11}-$,

$-\text{SO}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{11}-$ nebo $-\text{[CO-NR}^{11}]-$,

R^7 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu či fluoru nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, a

R^8 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelných solí.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

X představuje skupinu $-\text{[S(O)}_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-\text{NR}^9-$ nebo $-\text{[CR}^9\text{R}^{23}]-$,

R^9 znamená atom vodíku nebo skupinu $-(\text{C}_n\text{H}_{2n})-\text{R}^{10}$,

n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

R^{10} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_nH_{2n} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$, kde

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo

R^{10} znamená pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou



skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonyl-aminoskupinu,

nebo R^9 společně s R^1 tvoří vazbu,

R^{23} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, karboxyskupinu, skupinu COO-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-CO-R^{24}$, a

R^{24} znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, symboly R^1 a R^2 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

nebo symboly R^1 a R^2 společně znamenají alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomy uhlíku,

R^3 představuje skupinu $R^{12}-C_aH_{2a}[NR^{13}]_m-$,

R^{12} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

a má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m má hodnotu 0 nebo 1, a

R^{13} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,



nebo symboly R^{12} a R^{13} společně představují alkylenovou skupinu se 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenové skupině může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^4 znamená skupinu $R^{14}-C_rH_{2r}-$,

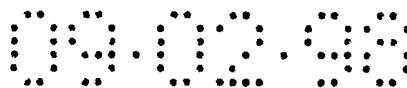
r má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 nebo 20,

R^{14} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

přičemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR^{11}-$, $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-NR^{11}-$,

nebo symboly R^3 a R^4 společně představují alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,

symboly R^5 a R^6 společně znamenají skupinu $-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-$



nebo $-S-CR^{15}=CR^{16}-$,

symboly R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu C_2F_5 , C_3F_7 , nebo N_3 , nitroskupinu, skupinu $-CONR^{19}R^{20}$, $-COOR^{21}$, $R^{22}-C_sH_{2s}-Z-$ nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

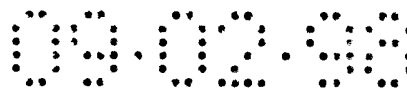
symboly R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^{21} představuje atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu $-C_uH_{2u}-NR^{19}R^{20}$, kde

u má hodnotu 2 nebo 3,

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

R^{22} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupinu $-COOR^{21}$, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo hepta-



fluorpropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

s má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a

Z představuje skupinu $-[S(O)_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$, $-SO_2-NR^{11}-$, $-SO_2-O-$, $-O-$, $-NR^{11}-$ nebo $-[CO-NR^{11}]-$,

R⁷ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu či fluoru nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, a

R⁸ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

X představuje skupinu $-NR^9-$ nebo $-[CR^9R^{23}]-$,

R⁹ znamená atom vodíku nebo skupinu $-(C_nH_{2n})-R^{10}$,

n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

R¹⁰ představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

příčemž jedna skupina CH₂ ve skupině C_nH_{2n} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-NR^{11}-$, kde



- R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo
- R^{10} znamená pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,
- nebo R^9 společně s R^1 tvoří vazbu,
- R^{23} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, karboxyskupinu, skupinu COO-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-CO-R^{24}$, a
- R^{24} znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, symboly R^1 a R^2 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,
- nebo symboly R^1 a R^2 společně znamenají alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomy uhlíku,
- R^3 představuje skupinu $R^{12}-C_aH_{2a}[NR^{13}]_m-$,
- R^{12} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5,



6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

a má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m má hodnotu 0 nebo 1, a

R¹³ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

nebo symboly R¹² a R¹³ společně představují alkylenovou skupinu se 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH₂ v alkylenové skupině může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou -[SO_{0, 1} nebo 2]-, -CO- nebo -NR¹¹-,

R¹¹ představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R⁴ znamená skupinu R¹⁴-C_rH_{2r}-,

r má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

R¹⁴ představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

přičemž jedna skupina CH₂ ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou -C=C-, -C≡C-, -CO-,



-CO-O-, -CO-NR¹¹-, -[SO_{0, 1} nebo 2]- nebo -NR¹¹-,

nebo symboly R³ a R⁴ společně představují alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH₂ v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou -[SO_{0, 1} nebo 2]-, -CO- nebo -NR¹¹-,

symboly R⁵ a R⁶ společně znamenají skupinu -CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-,

symboly R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ a R¹⁸ nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu C₂F₅, C₃F₇ nebo N₃, nitroskupinu, skupinu -CONR¹⁹R²⁰, -COOR²¹, R²²-C_sH_{2s}-Z- nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

symboly R¹⁹ a R²⁰ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R²¹ představuje atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu -C_uH_{2u}-NR¹⁹R²⁰, kde

u má hodnotu 2 nebo 3,

přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,



- R^{22} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupinu $-\text{COOR}^{21}$, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,
- s má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a
- Z představuje skupinu $-\text{[S(O)}_0, 1 \text{ nebo } 2\text{]-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^{11}\text{-}$, $-\text{SO}_2\text{-O-}$, $-\text{O-}$, $-\text{NR}^{11}\text{-}$ nebo $-\text{[CO-NR}^{11}\text{]-}$,
- R^7 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu či fluoru nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, a
- R^8 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,
- a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

- X představuje skupinu $-\text{NR}^9\text{-}$ nebo $-\text{[CR}^9\text{R}^{23}\text{]-}$,
- R^9 znamená atom vodíku nebo skupinu $-(\text{C}_n\text{H}_{2n})\text{-R}^{10}$,
- n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,
- R^{10} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu,

1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_nH_{2n} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{[SO}_{0,1} \text{ nebo } 2]-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$, kde

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo

R^{10} znamená pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

R^{23} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, karboxyskupinu, skupinu COO-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-\text{CO}-\text{R}^{24}$,

symboly R^1 a R^2 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,



- nebo symboly R^1 a R^2 společně znamenají alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomy uhlíku,
- R^3 představuje skupinu $R^{12}-C_aH_{2a}[NR^{13}]_m-$,
- R^{12} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,
- a má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,
- m má hodnotu 0 nebo 1, a
- R^{13} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,
- nebo symboly R^{12} a R^{13} společně představují alkylenovou skupinu se 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenové skupině může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,
- R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,
- R^4 znamená skupinu $R^{14}-C_rH_{2r}-$,
- r má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 nebo 20,
- R^{14} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom

fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}^{11}-$, $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

nebo symboly R^3 a R^4 společně představují alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

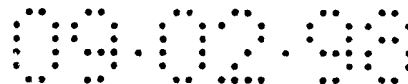
symboly R^5 a R^6 společně znamenají skupinu $-\text{CR}^{15}=\text{CR}^{16}-\text{CR}^{17}=\text{CR}^{18}-$,

symboly R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu C_2F_5 , C_3F_7 nebo N_3 , nitroskupinu, skupinu $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COOR}^{21}$, $\text{R}^{22}-\text{C}_s\text{H}_{2s}-\text{Z}$ nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

symboly R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^{21} představuje atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu $-\text{C}_u\text{H}_{2u}-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, kde

u má hodnotu 2 nebo 3,



příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

R²² znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupinu -COOR²¹, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

s má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a

Z představuje skupinu -[S(O)_{0, 1 nebo 2}]-, -CO-, -SO₂-NR¹¹-, -SO₂-O-, -O-, -NR¹¹- nebo -[CO-NR¹¹]-,

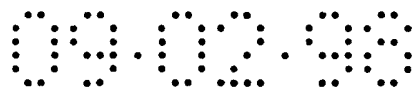
R⁷ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu či fluoru nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, a

R⁸ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Speciálně výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

- X představuje skupinu $-NR^9-$ nebo $-[CR^9R^{23}]-$,
- R^9 znamená atom vodíku nebo skupinu $-(C_nH_{2n})-R^{10}$,
- n má hodnotu 0, 1, 2, 3 nebo 4,
- R^{10} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,
- příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_nH_{2n} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-NR^{11}-$, kde
- R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo
- R^{10} znamená pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,
- R^{23} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, karboxyskupinu, skupinu COO-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-CO-R^{24}$,
- symboly R^1 a R^2 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku,



nebo symboly R^1 a R^2 společně znamenají alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

R^3 představuje skupinu $R^{12}-C_aH_{2a}[NR^{13}]_m-$,

R^{12} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

a má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

m má hodnotu 0, a

R^{13} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

nebo symboly R^{12} a R^{13} společně představují alkylenovou skupinu se 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenové skupině může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^4 znamená skupinu $R^{14}-C_rH_{2r}-$,

r má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

R^{14} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou sku-



pinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}^{11}-$, $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}] -$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

nebo symboly R^3 a R^4 společně představují alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, příčemž jedna skupina CH_2 v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}] -$, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

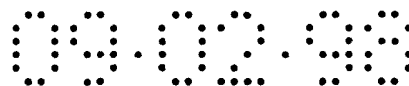
symboly R^5 a R^6 společně znamenají skupinu $-\text{CR}^{15}=\text{CR}^{16}-\text{CR}^{17}=\text{CR}^{18}-$, symboly R^{15} a R^{18} představují vždy atom vodíku,

symboly R^{16} a R^{17} nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu C_2F_5 , C_3F_7 , nebo N_3 , nitroskupinu, skupinu $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COOR}^{21}$, $\text{R}^{22}-\text{C}_s\text{H}_{2s}-\text{Z}-$ nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

symboly R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^{21} představuje atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu $-\text{C}_u\text{H}_{2u}-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, kde

u má hodnotu 2 nebo 3,



příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

R²² znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupinu -COOR²¹, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

s má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a

Z představuje skupinu -[S(O)_{0, 1 nebo 2}]-, -CO-, -SO₂-NR¹¹-, -SO₂-O-, -O-, -NR¹¹- nebo -[CO-NR¹¹]-,

R⁷ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu či fluoru nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, a

R⁸ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Pokud sloučeniny obecného vzorce I obsahují kyselou nebo bázičnou skupinu, popřípadě bázičský heterocyklus, jsou předmětem vynálezu rovněž odpovídající, farmakologicky a

toxikologicky přijatelné soli. Tak lze sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují jednu nebo několik karboxylových skupin, používat například ve formě solí s alkalickými kovy, výhodně sodných nebo draselných solí. Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují bázičnou protonovatelnou skupinu nebo bázičnou heterocyklický zbytek, lze používat rovněž ve formě jejich farmakologicky a toxikologicky přijatelných adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami, například ve formě hydrochloridů, methansulfonátů, acetátů, laktátů, maleinátů, fumarátů, malátů, glukonátů atd. Pokud sloučeniny obecného vzorce I obsahují kyselou a bázičnou skupinu v jediné molekule, spadají do rozsahu vynálezu kromě výše uvedených solí rovněž vnitřní soli, takzvané betainy.

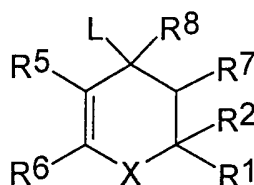
Pokud obsahují substituenty sloučenin obecného vzorce I skupiny umožňující různá stereochemická uspořádání, spadají do rozsahu vynálezu rovněž jednotlivé možné stereoizomery, takže v případě optické izomerie jsou součástí vynálezu jednotlivé čisté enantiomery jakož i libovolné směsi těchto optických izomerů.

Alkylové a alkylenové zbytky mohou být přímé nebo rozvětvené.

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravit různými chemickými způsoby, které rovněž tvoří součást vynálezu.

Sloučenina obecného vzorce I se získá tak, že se

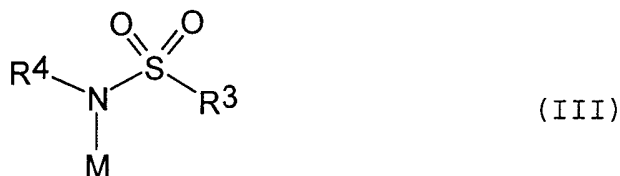
a) sloučenina obecného vzorce II



(II)

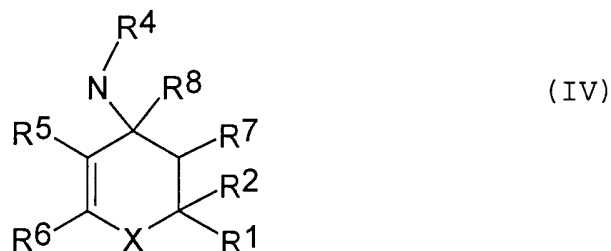
ve kterém mají symboly R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a X výše uvedené

významy a L představuje obvyklou nukleofugní odstupující skupinu, zvláště atom fluoru, chloru, bromu či jodu, skupinu $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-O-}$, nebo p-toluensulfonyloxylový zbytek, nebo R^7 a L společně představují epoxidový kruh, podrobí o sobě známým způsobem reakci se sulfonamidem obecného vzorce III nebo jeho solí



ve kterém mají symboly R^3 a R^4 výše uvedené významy, a M představuje atom vodíku nebo výhodně atom kovu, obzvláště výhodně lithia, sodíku nebo draslíku, nebo tak, že se

b) sloučenina obecného vzorce IV

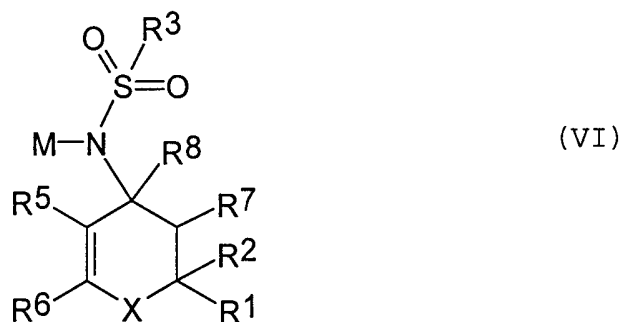


ve kterém mají symboly R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a X výše uvedené významy, podrobí reakci s derivátem sulfonové kyseliny obecného vzorce V



ve kterém má R^3 výše uvedený význam a W představuje nukleofugní odstupující skupinu, jako atom fluoru, atom bromu nebo 1-imidazolylovou skupinu, zvláště však atom chloru, nebo tak, že se

c) sloučenina obecného vzorce VI

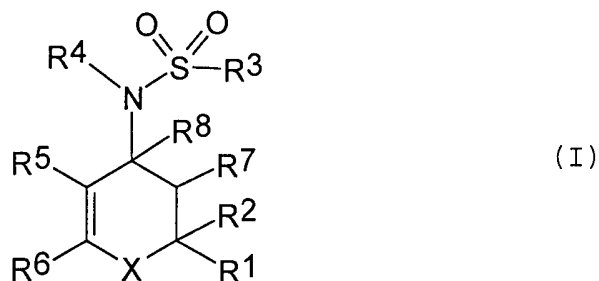


ve kterém mají symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a M výše uvedené významy, o sobě známým způsobem podrobí alkylační reakci s alkylačním činidlem obecného vzorce VII



ve kterém má symbol R^4 výše uvedený význam s výjimkou atomu vodíku a L má výše uvedený význam, nebo tak, že se

d) ve sloučenině obecného vzorce I



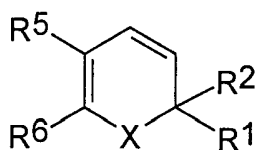
ve kterém mají symboly R^1 až R^4 , R^7 , R^8 a X výše uvedené významy, provede elektrofilní substituční reakce v alespoň jedné z poloh R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} kruhového systému R^5-R^6 , pokud je v této poloze přítomen atom vodíku, a zbývající substituenty R^5 až R^8 mají výše uvedené významy.

Způsob a) popisuje reakci sulfonamidu popřípadě jeho soli obecného vzorce III s reaktivním heterocyklem obecného vzorce II. Jelikož reakce sulfonamidu obecného vzorce III probíhá ze solné formy, musí se při použití volného sulfonamidu (sloučeniny obecného vzorce III, kde M znamená atom vodíku) působením báze připravit sůl sulfonamidu

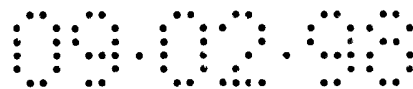
(sloučenina obecného vzorce III, kde M představuje kation), která se vyznačuje vyšší nukleofilií a tudíž vyšší reaktivitou. Pokud se používá volný sulfonamid (M znamená atom vodíku), probíhá deprotonace sulfonamidu za vzniku soli in situ, přičemž se výhodně použijí takové báze, které samy nejsou alkylovány nebo jsou alkylovány jen málo, jako uhličitan sodný, uhličitan draselný, stéricky silně bráněný amin, například dicyklohexylamin, N,N,N-dicyklohexylethylamin nebo jiné silné dusíkaté báze s malou nukleofilií, například DBU - (1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en), N,N',N''-triisopropylguanidin atd. Pro reakci lze však použít rovněž jiné běžně používané báze, jako terc.butoxid draselný, methoxid sodný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, hydroxidy alkalických kovů, jako například hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, nebo hydroxidy kovů alkalických zemin, například hydroxid vápenatý.

Přitom se výhodně pracuje v polárních organických rozpouštědlech, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid, tetramethylmočovina, hexamethylfosfortriamid, tetrahydrofuran, dimethoxyethan, toluen, halogenované uhlovodíky, jako chlorofom nebo methylenchlorid atd. V zásadě však lze pracovat rovněž v polárních protických rozpouštědlech, jako je voda, methanol, ethanol, isopropanol, ethylenglykol nebo jeho oligomery a jejich odpovídající poloethery a ethery. Reakce se provádí výhodně v teplotním rozmezí od -10 do 140° C, obzvláště výhodně mezi 20 a 100° C. Vhodněji lze způsob a) rovněž provádět za podmínek dvoufázové katalýzy.

Sloučeniny obecného vzorce II se získají pomocí způsobů známých z literatury, například z odpovídající nenasycené sloučeniny obecného vzorce X



(X)

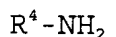


působením anorganického nebo organického peroxidu, jako například peroxidu vodíku, MCPBA (m-chlorperbenzoové kyseliny) nebo peroctové kyseliny. Vnesení atomu halogenu lze provést rovněž reakcí sloučeniny obecného vzorce X s NCS (n-chlorsukcinimidem), NBS (N-bromsukcinimidem), chlorem nebo bromem ve vodných rozpouštědlech. Výhodně se pracuje v rozpouštědle, které je dostatečně inertní vůči těmto halogenačním nebo oxidačním reakčním činidlům, jako například v dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo halogenovaných uhlovodících, jako například v chloroformu nebo methylenchloridu.

Způsob b) popisuje o sobě známou a často používanou reakci reaktivní sulfonylové sloučeniny obecného vzorce V, zvláště chlorsulfonylové sloučeniny (W znamená atom chloru), s aminoderivátem obecného vzorce IV za vzniku odpovídajícího sulfonamidového derivátu obecného vzorce I. Reakci lze v zásadě provádět bez rozpouštědla, nicméně reakce tohoto typu se ve většině případů provádějí za použití rozpouštědla.

Reakce se provádí výhodně za použití polárního rozpouštědla, výhodně za přítomnosti báze, kterou lze použít samotnou jako rozpouštědlo, například za použití triethylaminu, a zejména pyridinu a jeho homologů. Používanými rozpouštědly jsou rovněž například voda, alifatické alkoholy, například methanol, ethanol, isopropanol, sek.butanol, ethylenglykol a jeho monomerní a oligomerní monoalkyl- a dialkylethery, tetrahydrofuran, dioxan, dialkylované amidy jako je dimethylformamid, dimethylacetamid, jakož i tetramethylmočovina (TMU) a hexamethylfosfortriamid (HMPT). Přitom se pracuje při teplotě 0 až 160° C, výhodně 20 až 100° C.

Aminoderiváty obecného vzorce IV se získají způsobem o sobě známým z literatury, výhodně reakcí reaktivní sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém mají symboly R¹, R², R⁵, R⁶ a L výše uvedené významy, buď s amoniakem nebo aminem obecného vzorce XI



(XI)

kde R^4 má výše uvedený význam.

Způsob c) popisuje o sobě známou alkylační reakci sulfonamidu popřípadě jeho soli obecného vzorce VI s alkylačním činidlem obecného vzorce VII. V důsledku analogie této reakce se způsobem a) platí pro způsob c) reakční podmínky, které byly již podrobně popsány pro způsob a).

Příprava sulfonamidového derivátu obecného vzorce VI a jeho prekurzorů byla již popsána u způsobu b). Příprava alkylačního činidla obecného vzorce VII se provádí analogickými postupy jako jsou popsány v literatuře popřípadě jak jsou popsány u způsobu a), výhodně z odpovídající hydroxysloučeniny (sloučeniny obecného vzorce VII, kde L představuje hydroxyskupinu).

Způsob d) popisuje další chemickou přeměnu sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu na jiné sloučeniny obecného vzorce I, elektrofilní substituční reakcí v jedné nebo v několika polohách nesoucích symboly R^5 až R^8 , které představují vždy atom vodíku. Výhodnými substitučními reakcemi jsou:

1. nitrace na aromatickém jádře pro zavedení jedné nebo více nitroskupin, jakož i jejich následná redukce na aminoskupiny,
2. halogenace na aromatickém jádře, zvláště pro zavedení chloru, bromu nebo jodu,
3. chlorsulfonace pro zavedení chlorsulfonylové skupiny působením chlorsulfonové kyseliny,
4. Friedel-Craftsova acylační reakce pro zavedení acylového zbytku $R^{16}-C_6H_5-CO-$ nebo sulfonylového zbytku $R^{16}-C_6H_5-SO_2-$ působením odpovídajícího chloridu kyseliny $R^{16}-C_6H_5-CO-Cl$ popřípadě $R^{16}-C_6H_5-SO_2-Cl$ za přítomnosti

Lewisovy kyseliny jako Friedel-Craftsova katalyzátoru, výhodně bezvodého chloridu hlinitého.

V protikladu k 4-acylaminochromanovým derivátům popsaným v dosavadním stavu techniky, o kterých bylo, jak je uvedeno výše, zjištěno, že jsou látkami otvírajícími draslíkové kanály citlivé na ATP, vykazují překvapivě sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se sulfonylaminoskupinou v poloze 4 silné a specifické blokační (uzavírací) působení na draslíkový kanál (K^+ -kanál), který se otevírá cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP) a základním způsobem se odlišuje od uvedeného K^+ (ATP)-kanálu. Nová zkoumání spíše ukazují, že tento K^+ (cAMP)-kanál identifikovaný ve tlustém střevě je s velkou pravděpodobností identický s I_{Ks} -kanálem identifikovaným na srdečním svalu. V důsledku tohoto blokování K^+ (cAMP)-kanálu (= I_{Ks} -kanálu) vykazují tyto sloučeniny v živém organismu farmakologické působení s vysokou terapeutickou využitelností.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou tedy jako nová skupina účinných látek účinnými inhibitory stimulované sekrece žaludeční kyseliny. Sloučeniny obecného vzorce I jsou tudíž cennými léčivy pro léčení vředů žaludku a střevního traktu, například dvanáctníku. V důsledku jejich silného inhibičního působení na sekreci žaludeční šťávy jsou rovněž vhodné jako výborná léčiva pro léčení refluxní esofagitidy.

Tyto sloučeniny se dále vyznačují antidiarrhoickým působením a jsou tudíž vhodné jako léčiva pro léčení průjemových onemocnění.

Dále lze sloučeniny obecného vzorce I použít jako léčiva pro léčení všech typů arytmií a zabraňování všem typům arytmií, včetně ventrikulárních a supraventrikulárních arytmií. Lze je použít zvláště ke kontrole reentry-arytmií, fibrilace síní a k zabránění náhlé srdeční smrti v důsledku komorové fibrilace.



Léčiva, která obsahují sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu, lze aplikovat orálně, parenterálně, intravenosně, rektálně nebo inhalací, přičemž výhodný způsob aplikace závisí na okamžitém klinickém obrazu onemocnění. Sloučeniny obecného vzorce I lze přitom používat samotné nebo spolu s galenickými pomocnými látkami, a to jak ve veterinární tak rovněž v humánní medicíně.

Odborníkovi je na základě jeho odborných znalostí zřejmé, které pomocné látky jsou vhodné pro požadovanou formu léčiva. Kromě rozpouštědel, činidel tvořících gely, čípkových základů, pomocných látek pro tablety a dalších nosičů účinných látek lze použít například antioxidační činidla, dispergační činidla, emulgátory, činidla proti pění, činidla upravující chuť, konzervační činidla, solubilizační přísady nebo barviva.

Pro přípravu orální aplikační formy se účinné sloučeniny smíchají s přísadami vhodnými pro daný účel, jako jsou nosiče, stabilizátory nebo inertní ředidla a pomocí obvyklých způsobů se z nich vytvoří vhodné aplikační formy, jako jsou tablety, dražé, zasouvací kapsle nebo vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosiče lze použít například arabskou gumu, magnezii, uhličitán hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukosu nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. Příprava přitom může probíhat jak cestou granulace za sucha tak za mokra. Jako olejové nosiče nebo jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako slunečnicový olej nebo rybí tuk.

Pro subkutánní nebo intravenosní aplikaci se z účinných sloučenin, popřípadě spolu s látkami vhodnými pro daný účel, jako jsou solubilizační přísady, emulgátory nebo jiné pomocné látky, připraví roztok, suspenze nebo emulze. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například voda, fyziologický roztok chloridu sodného nebo alkoholy, například ethanol,

propanol, glycerol, a kromě toho rovněž cukerné roztoky, jako roztoky glukosy nebo mannitolu, nebo rovněž směsi různých výše uvedených rozpouštědel.

Jako farmaceutické formulace pro podání ve formě aerosolů nebo sprayů jsou vhodné například roztoky, suspenze nebo emulze účinné látky obecného vzorce I ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle, jako je obzvláště ethanol nebo voda, nebo ve směsi takových rozpouštědel. Formulace může v případě potřeby obsahovat ještě jiné farmaceutické pomocné látky, jako jsou tenzidy, emulgátory a stabilizátory, jakož i hnací plyn. Takový přípravek obsahuje účinnou látku obvykle v koncentraci od přibližně 0,1 do 10, obzvláště od přibližně 0,3 do 3 % hmot.

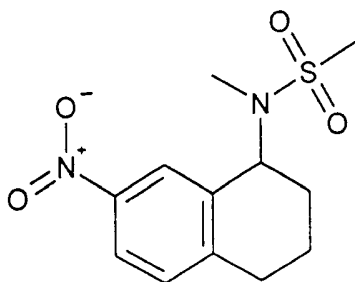
Dávkování podávané účinné látky obecného vzorce I a četnost podávání závisí na síle účinku a době trvání účinku použitých sloučenin, rovněž však na druhu a závažnosti léčeného onemocnění jakož i na pohlaví, věku, hmotnosti a individuálních reakcích léčeného savce.

V průměru činí denní dávka sloučeniny obecného vzorce I u pacienta o hmotnosti zhruba 75 kg nejméně 0,001 mg, výhodně 0,1 mg, zejména nejméně 10 mg až nejvýše 100 mg, výhodně nejvýše 1 g na kg.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

N-methyl-N-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)methan-sulfonamid

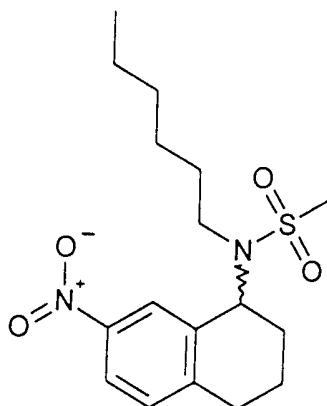


- a) 10,0 g (68 mmol) α -tetralonu se za chlazení ledem rozpustí v 80 ml koncentrované kyseliny sírové. Po částech se přidá 6,4 g (75 mmol) dusičnanu sodného, poté se směs míchá ještě po dobu 1 hodiny při teplotě 0° C a pak se vylije do 350 ml ledové vody. Vysrážený produkt se odsaje, promývá se vodou až do neutrálního pH, vysuší se ve vakuu a překrystaluje se z isopropanolu. Získá se 6,5 g 7-nitro-3,4-dihydro-2H-naftalen-1-onu o teplotě tání 104 - 106° C.
- b) K roztoku 6,0 g (31 mmol) 7-nitro-3,4-dihydro-2H-naftalen-1-onu ve 150 ml methanolu se přidá 24 g (314 mmol) octanu amonného a 13,8 g (220 mmol) natriumkyanborohydridu a reakční směs se zahřívá po dobu 3 hodin na teplotu 60° C. Po okyselení na pH méně než 2 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou se reakční směs zahustí ve vakuu a zbytek se rozmíchá s vodou a ethylacetátem. Takto vytvořená sraženina se odsaje, promyje se ethylacetátem a poté se spojí s kyselou vodnou fází. Následně se směs zalkalizuje, poté se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se vysuší síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Získá se 3,6 g 7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftylaminu.
- c) K roztoku 2,0 g (10,4 mmol) u ve 35 ml tetrahydrofuranu se za chlazení ledem přidá 4,2 g (41,6 mmol) triethylaminu a 1,3 g (11,4 mmol) chloridu methansulfonové kyseliny a poté se směs míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Po přidání 20 ml vody se směs zahustí ve vakuu na objem 10 ml, poté se přidá dalších 20 ml vody a vysrážený produkt se odsaje. Po vysušení ve vakuu se získá 2,5 g N-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)methansulfonamidu o teplotě tání 150 až 152° C.
- d) Roztok 1,2 g (4,4 mmol) N-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)methansulfonamidu v 16 ml dimethylformamidu se přikape k suspenzi 0,15 g (5,1 mmol) 80% natriumhydridu v 10 ml dimethylformamidu. Směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti, poté se přidá 0,62 g (4,4 mmol) jodmethanu a směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Reakční

směs se zcela zahustí ve vakuu a zbytek se poté vyjme ethylacetátem a vodou. Po promytí organické fáze zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a roztokem hydrogenuhličitanu sodného a zahuštění se zbytek chromatograficky vyčistí na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 0,3 g N-methyl-N-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)methansulfonamidu o teplotě tání 138 - 140° C.

Příklad 2

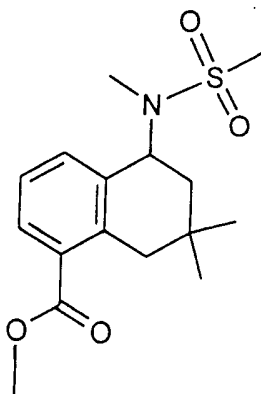
N-hexyl-N-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)methansulfonamid



N-hexyl-N-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)methansulfonamid se získá ve formě oleje z N-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)methansulfonamidu (příklad 1c) a 1-jodhexanu analogicky jako v příkladu 1d.

Příklad 3

Methylester 5-(methansulfonylmethylamino)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-karboxylové kyseliny

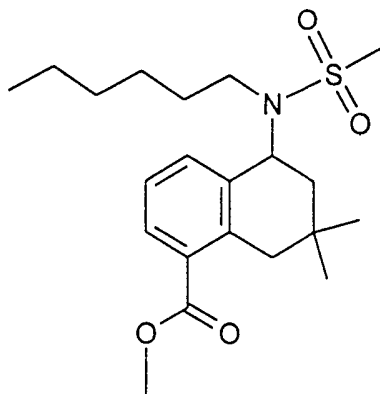




- a) K roztoku 3,0 g (13 mmol) methylesteru 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenkarboxylové kyseliny (J. Org. Chem. 17, 1976, 2918) ve 45 ml methanolu se přidá 10 g (130 mmol) octanu amonného a 5,7 g (90 mmol) natriumkyanborohydridu a směs se zahřívá po dobu 20 hodin na teplotu 60° C. Po přidání 10 ml vody se směs zcela zahustí ve vakuu a zbytek se vyjme ethylacetátem a vodným amoniakem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí na rotační odparce, čímž se získá 2,9 g methylesteru 5-amino-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenkarboxylové kyseliny.
- b) Z 2,8 g methylesteru 5-amino-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenkarboxylové kyseliny se analogicky jako v příkladu 1c získá 3,1 g methylesteru 5-methansulfonylamino-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenkarboxylové kyseliny o teplotě tání 136 - 138° C.
- c) Roztok 0,5 g (1,6 mmol) methylesteru 5-methansulfonylamino-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenkarboxylové kyseliny v 5 ml dimethylformamidu se přikape k suspenzi 0,05 g (1,8 mmol) 80% natriumhydridu ve 4 ml dimethylformamidu. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se přidá 0,23 g (1,6 mmol) jodmethanu a směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zcela zahustí ve vakuu, zbytek se poté vyjme ethylacetátem a vodou a organická fáze se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým a zahuštění ve vakuu se získá 0,5 g methylesteru 5-(methansulfonylmethylamino)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-karboxylové kyseliny o teplotě tání 98 - 99° C.

Příklad 4

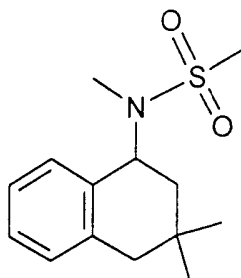
Methylester 5-(hexylmethansulfonylamino)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-karboxylové kyseliny



Methylester 5-(hexylmethansulfonylamino)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-karboxylové kyseliny se získá ve formě oleje z methylesteru 5-methansulfonylamino-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenkarboxylové kyseliny (příklad 3b) a 1-jodhexanu analogicky jako v příkladu 3c.

Příklad 5

N-(3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-N-methylmethansulfonamid



a) Roztok 2,5 g (11 mmol) methylesteru 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenkarboxylové kyseliny (J. Org. Chem. 17, 1976, 2918) a 1,8 g (33 mmol) hydroxidu draselného v 50 ml methanolu a 5 ml vody se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Po oddestilování methanolu ve vakuu se zbytek vyjme 40 ml vody a okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážený produkt se odsaje a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 2,3 g 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenkarboxylové kyseliny o teplotě tání 167 - 168° C.

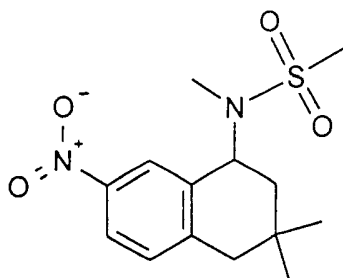
b) 2,2 g (10 mmol) 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalenkarboxylové kyseliny se zahřívá s 2,2 g práškové mědi ve 22 g chinolinu po dobu 5 hodin na teplotu 180° C. Po ochlazení se směs naředí ethylacetátem, měď se odfiltruje a filtrát se poté několikrát promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Po zahuštění organické fáze na rotační odparce a chromatografickém vyčištění na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 6 : 1 jako elučního činidla se získá 0,6 g 3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-naftalen-1-onu.

¹H-NMR (200 MHz, deuteriochloroform): δ v ppm = 1,1 (s, 6H), 2,5 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 7,25 (1H), 7,3 (1H), 7,5 (1H), 8,0 (1H)

c) Z 3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-naftalen-1-onu lze analogicky jako v příkladu 3a - 3c získat N-(3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-N-methylmethansulfonamid.

Příklad 6

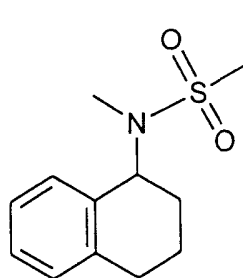
N-(3,3-dimethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-N-methylmethansulfonamid



Z 3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-naftalen-1-onu (příklad 5b) lze analogicky jako v příkladu 1a - 1d získat N-(3,3-dimethyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)-N-methylmethansulfonamid.

Příklad 7

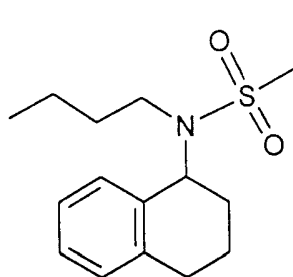
N-methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)ethansulfonamid



Z 1-aminotetralinu se analogicky jako v příkladu 1c až 1d za použití chloridu ethansulfonové kyseliny získá N-methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)ethansulfonamid ve formě oleje.

Příklad 8

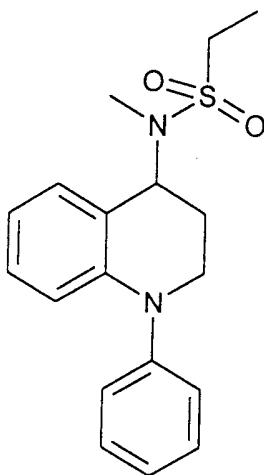
N-butyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)ethansulfonamid



Z 1-aminotetralinu se analogicky jako v příkladu 1c až 1d získá N-butyl-N-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)ethansulfonamid ve formě oleje.

Příklad 9

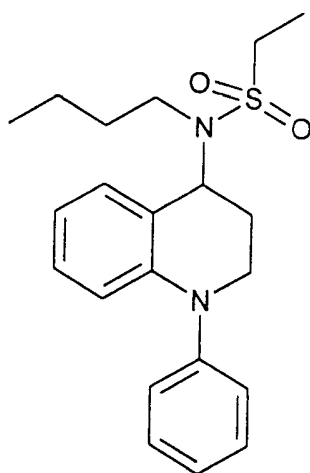
N-methyl-N-(1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)ethansulfonamid



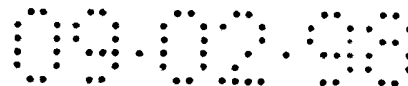
Z 1-fenyl-2,3-dihydro-1H-chinolin-4-onu se analogicky jako v příkladu 1a až 1d získá N-methyl-N-(1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)ethansulfonamid ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 72° C.

Příklad 10

N-butyl-N-(1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)ethansulfonamid

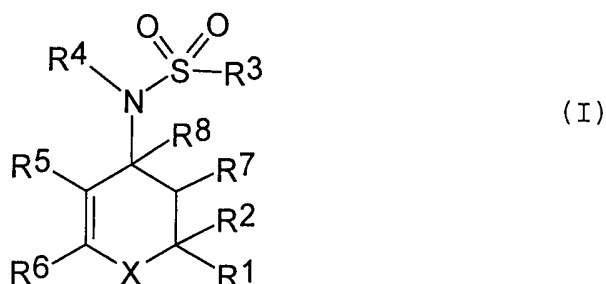


Z 1-fenyl-2,3-dihydro-1H-chinolin-4-onu se analogicky jako v příkladu 1a až 1d získá N-butyl-N-(1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl)ethansulfonamid ve formě oleje.



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny substituované sulfonamidovou skupinou obecného vzorce I



ve kterém

X představuje skupinu $-[S(O)_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-NR^9-$, $-[CR^9R^{23}]-$ nebo $-CO-$,

R^9 znamená atom vodíku nebo skupinu $-(C_nH_{2n})-R^{10}$,

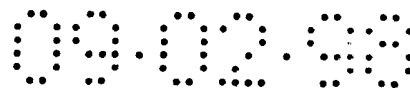
n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

R^{10} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_nH_{2n} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-NR^{11}-$, kde

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo

R^{10} znamená pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou



skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonyl-aminoskupinu,

nebo R^9 společně s R^1 tvoří vazbu,

R^{23} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, karboxyskupinu, skupinu COO-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-CO-R^{24}$, a

R^{24} znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, symboly R^1 a R^2 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

nebo symboly R^1 a R^2 společně znamenají alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomy uhlíku,

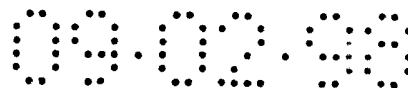
R^3 představuje skupinu $R^{12}-C_aH_{2a}[NR^{13}]_m-$,

R^{12} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

a má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m má hodnotu 0 nebo 1, a

R^{13} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,



nebo symboly R^{12} a R^{13} společně představují alkylenovou skupinu se 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenové skupině může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^4 znamená skupinu $R^{14}-C_rH_{2r}-$,

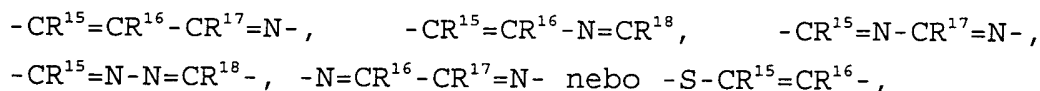
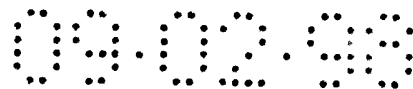
r má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 nebo 20,

R^{14} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

přičemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR^{11}-$, $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-NR^{11}-$,

nebo symboly R^3 a R^4 společně představují alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,

symboly R^5 a R^6 společně znamenají skupinu $-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-$,



symboly R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu C_2F_5 , C_3F_7 nebo N_3 , nitroskupinu, skupinu $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COOR}^{21}$, $\text{R}^{22}-\text{C}_s\text{H}_{2s}-\text{Z}-$ nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

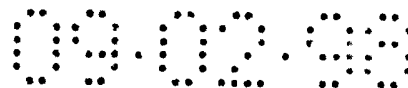
symboly R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^{21} představuje atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu $-\text{C}_u\text{H}_{2u}-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, kde

u má hodnotu 2 nebo 3,

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

R^{22} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupinu $-\text{COOR}^{21}$, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylo-



vou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

s má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a

Z představuje skupinu $-[S(O)_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$, $-SO_2-NR^{11}-$, $-SO_2-O-$, $-O-$, $-NR^{11}-$ nebo $-[CO-NR^{11}]-$,

R⁷ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alcoxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu či fluoru nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, a

R⁸ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých

X představuje skupinu $-[S(O)_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-NR^9-$ nebo $-[CR^9R^{23}]-$,

R⁹ znamená atom vodíku nebo skupinu $-(C_nH_{2n})-R^{10}$,

n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

R¹⁰ představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_nH_{2n} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}\text{]}-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$, kde

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo

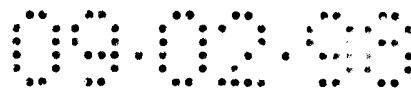
R^{10} znamená pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

nebo R^9 společně s R^1 tvoří vazbu,

R^{23} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, karboxyskupinu, skupinu COO-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-\text{CO}-\text{R}^{24}$, a

R^{24} znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, symboly R^1 a R^2 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

nebo symboly R^1 a R^2 společně znamenají alkylenový řetězec se



- 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomy uhlíku,
- R^3 představuje skupinu $R^{12}-C_aH_{2a}[NR^{13}]_m-$,
- R^{12} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,
- a má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,
- m má hodnotu 0 nebo 1, a
- R^{13} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,
- nebo symboly R^{12} a R^{13} společně představují alkylenovou skupinu se 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenové skupině může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0,1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,
- R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,
- R^4 znamená skupinu $R^{14}-C_rH_{2r}-$,
- r má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 nebo 20,
- R^{14} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou sku-



pinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}^{11}-$, $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}\text{]}-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

nebo symboly R^3 a R^4 společně představují alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, příčemž jedna skupina CH_2 v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}\text{]}-$, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

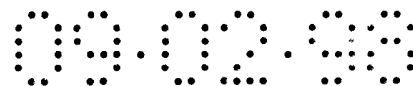
symboly R^5 a R^6 společně znamenají skupinu $-\text{CR}^{15}=\text{CR}^{16}-\text{CR}^{17}=\text{CR}^{18}-$ nebo $-\text{S}-\text{CR}^{15}=\text{CR}^{16}-$,

symboly R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu C_2F_5 , C_3F_7 , nebo N_3 , nitroskupinu, skupinu $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COOR}^{21}$, $\text{R}^{22}-\text{C}_s\text{H}_{2s}-\text{Z}-$ nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

symboly R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^{21} představuje atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu $-\text{C}_u\text{H}_{2u}-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, kde

u má hodnotu 2 nebo 3,



příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

R²² znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupinu -COOR²¹, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinokupinu, N-methylpiperazinokupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

s má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a

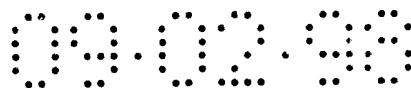
Z představuje skupinu -[S(O)_{0, 1 nebo 2}]-, -CO-, -SO₂-NR¹¹-, -SO₂-O-, -O-, -NR¹¹- nebo -[CO-NR¹¹]-,

R⁷ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu či fluoru nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, a

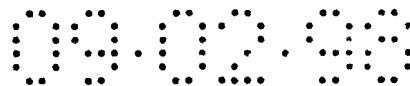
R⁸ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2, ve kterých



- X představuje skupinu $-NR^9-$ nebo $-[CR^9R^{23}]-$,
- R^9 znamená atom vodíku nebo skupinu $-(C_nH_{2n})-R^{10}$,
- n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,
- R^{10} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,
- příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_nH_{2n} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-[SO_{0,1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-NR^{11}-$, kde
- R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo
- R^{10} znamená pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,
- nebo R^9 společně s R^1 tvoří vazbu,
- R^{23} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, karboxyskupinu, skupinu COO-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-CO-R^{24}$, a
- R^{24} znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,
- symboly R^1 a R^2 nezávisle na sobě představují vždy atom



vodíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

nebo symboly R^1 a R^2 společně znamenají alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomy uhlíku,

R^3 představuje skupinu $R^{12}-C_aH_{2a}[NR^{13}]_m-$,

R^{12} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

a má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m má hodnotu 0 nebo 1, a

R^{13} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

nebo symboly R^{12} a R^{13} společně představují alkylenovou skupinu se 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenové skupině může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R^4 znamená skupinu $R^{14}-C_rH_{2r}-$,

r má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

R^{14} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3,



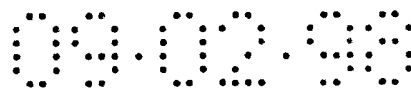
4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_xH_{2x} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}^{11}-$, $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}\text{]}-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

nebo symboly R^3 a R^4 společně představují alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}\text{]}-$, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

symboly R^5 a R^6 společně znamenají skupinu $-\text{CR}^{15}=\text{CR}^{16}-\text{CR}^{17}=\text{CR}^{18}-$,

symboly R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu C_2F_5 , C_3F_7 nebo N_3 , nitroskupinu, skupinu $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COOR}^{21}$, $\text{R}^{22}-\text{C}_s\text{H}_{2s}-\text{Z}-$ nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,



symboly R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^{21} představuje atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu $-C_uH_{2u}-NR^{19}R^{20}$, kde

u má hodnotu 2 nebo 3,

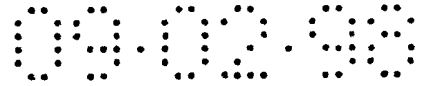
příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

R^{22} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupinu $-COOR^{21}$, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

s má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a

Z představuje skupinu $-[S(O)_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$, $-SO_2-NR^{11}-$, $-SO_2-O-$, $-O-$, $-NR^{11}-$ nebo $-[CO-NR^{11}]-$,

R^7 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu či fluoru nebo



alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, a

R⁸ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

4. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 3, ve kterých

X představuje skupinu -NR⁹- nebo -[CR⁹R²³]-,

R⁹ znamená atom vodíku nebo skupinu -(C_nH_{2n})-R¹⁰,

n má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

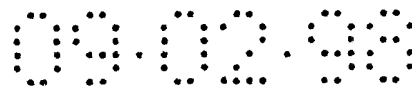
R¹⁰ představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

příčemž jedna skupina CH₂ ve skupině C_nH_{2n} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou -C=C-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -[SO_{0, 1 nebo 2}]- nebo -NR¹¹-, kde

R¹¹ představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo

R¹⁰ znamená pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

R²³ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1, 2 nebo



3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, karboxyskupinu, skupinu COO-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-\text{CO}-\text{R}^{24}$,

symboly R^1 a R^2 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

nebo symboly R^1 a R^2 společně znamenají alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomy uhlíku,

R^3 představuje skupinu $\text{R}^{12}-\text{C}_a\text{H}_{2a}[\text{NR}^{13}]_m-$,

R^{12} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

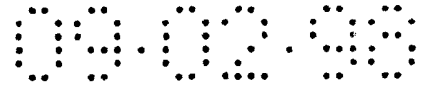
a má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m má hodnotu 0 nebo 1, a

R^{13} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

nebo symboly R^{12} a R^{13} společně představují alkylenovou skupinu se 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenové skupině může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-\text{[SO}_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou



skupinu,

R^4 znamená skupinu $R^{14}-C_rH_{2r}-$,

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

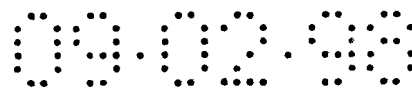
R^{14} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR^{11}-$, $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-NR^{11}-$,

nebo symboly R^3 a R^4 společně představují alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, příčemž jedna skupina CH_2 v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,

symboly R^5 a R^6 společně znamenají skupinu $-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-$,

symboly R^{15} , R^{16} , R^{17} a R^{18} nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu C_2F_5 , C_3F_7 nebo N_3 , nitroskupinu, skupinu $-CONR^{19}R^{20}$, $-COOR^{21}$,



R^{22} - C_6H_{2s} -Z- nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

symboly R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

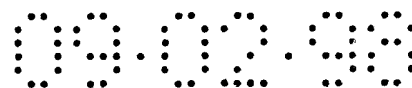
R^{21} - představuje atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu $-C_uH_{2u}-NR^{19}R^{20}$, kde

u má hodnotu 2 nebo 3,

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

R^{22} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupinu $-COOR^{21}$, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

s má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a



Z představuje skupinu $-[S(O)_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$, $-SO_2-NR^{11}-$, $-SO_2-O-$, $-O-$, $-NR^{11}-$ nebo $-[CO-NR^{11}]-$,

R⁷ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu či fluoru nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, a

R⁸ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

5. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4, ve kterých

X představuje skupinu $-NR^9-$ nebo $-[CR^9R^{23}]-$,

R⁹ znamená atom vodíku nebo skupinu $-(C_nH_{2n})-R^{10}$,

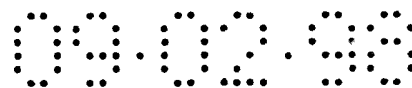
n má hodnotu 0, 1, 2, 3 nebo 4,

R¹⁰ představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_nH_{2n} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-NR^{11}-$, kde

R¹¹ představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo

R¹⁰ znamená pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom



fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

R^{23} představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, skupinu O-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku, karboxyskupinu, skupinu COO-alkyl s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupinu $-CO-R^{24}$,

symboly R^1 a R^2 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku,

nebo symboly R^1 a R^2 společně znamenají alkylenový řetězec se 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

R^3 představuje skupinu $R^{12}-C_aH_{2a}[NR^{13}]_m-$,

R^{12} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu,

a má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

m má hodnotu 0, a

R^{13} představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku,

nebo symboly R^{12} a R^{13} společně představují alkylenovou skupinu se 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, přičemž jedna skupina CH_2 v alkylenové skupině může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,

R^{11} představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou

skupinu,

R^4 znamená skupinu $R^{14}-C_rH_{2r}-$,

r má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

R^{14} představuje atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, heptafluorpropylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu a methylsulfonylaminoskupinu,

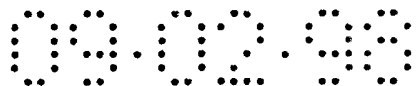
příčemž jedna skupina CH_2 ve skupině C_rH_{2r} může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR^{11}-$, $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$ nebo $-NR^{11}-$,

nebo symboly R^3 a R^4 společně představují alkylenový řetězec se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, příčemž jedna skupina CH_2 v alkylenovém řetězci může být nahrazena atomem kyslíku, skupinou $-[SO_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}-$,

symboly R^5 a R^6 společně znamenají skupinu $-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-$,

symboly R^{15} a R^{18} představují vždy atom vodíku,

symboly R^{16} a R^{17} nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jodu, alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu C_2F_5 , C_3F_7 ,



nebo N_3 , nitroskupinu, skupinu $-CONR^{19}R^{20}$, $-COOR^{21}$, $R^{22}-C_5H_2s-Z$ nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

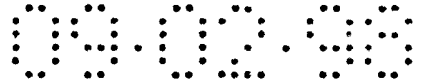
symboly R^{19} a R^{20} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^{21} představuje atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu $-C_uH_{2u}-NR^{19}R^{20}$, kde

u má hodnotu 2 nebo 3,

přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,

R^{22} znamená atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomy uhlíku, skupinu $-COOR^{21}$, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinoskupinu, N-methylpiperazinoskupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu nebo heptafluorpropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, sulfamoylovou skupinu a methylsulfonylovou skupinu,



- s má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, a
- Z představuje skupinu $-[S(O)_{0, 1 \text{ nebo } 2}]-$, $-CO-$, $-SO_2-NR^{11}-$, $-SO_2-O-$, $-O-$, $-NR^{11}-$ nebo $-[CO-NR^{11}]-$,
- R⁷ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, bromu či fluoru nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, a
- R⁸ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomy uhlíku.

6. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva s blokujícími účinky na K⁺-kanál k léčení nebo profylaxi onemocnění.

7. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva k léčení nebo profylaxi poruch srdečního rytmu, které lze odstranit prodloužením akčního potenciálu.

8. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva k léčení nebo profylaxi atriální fibrilace nebo atriálního kmitání.

9. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva k léčení nebo profylaxi stimulované sekrece žaludeční kyseliny.

10. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva k léčení nebo profylaxi vředů žaludku a střev.

11. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva k léčení nebo profylaxi refluxní esofagitidy.

12. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva k léčení nebo profylaxi průjmu.

13. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva k léčení nebo profylaxi všech typů arytmií, včetně ventrikulárních a supraventrikulárních arytmií.

14. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho nebo více z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva k léčení nebo profylaxi reentry-arytmií a k bránění náhlé srdeční smrti v důsledku komorové fibrilace.

15. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 5.