

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

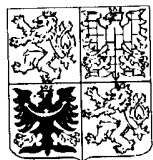
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**280-96**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 01. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.02.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/19503136**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 04. 98**  
(Věstník č. 4/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 333/34**  
**A 61 K 31/64**  
**A 61 K 31/38**

(71) Přihlašovatel:

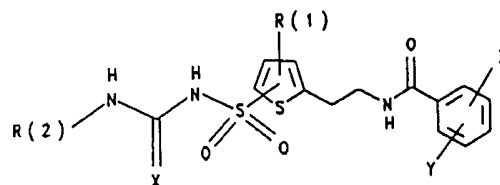
HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT,  
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:

Englert Heinrich Dr., Hofheim, DE;  
Hartung Jens Dr., Höchberg, DE;  
Crause Peter Dr., Offenbach, DE;  
Mania Dieter Dr., Königstein, DE;  
Gögelein Heinz Dr., Frankfurt, DE;  
Kaiser Joachim Dr., Frankfurt, DE;

(74) Zástupce:

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



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované thiofensulfonylmočoviny a  
-thiomočoviny, způsob jejich výroby, je-  
jich použití jako léčiva nebo diagnostika,  
jakož i léčivo, které je obsahuje**

(57) Anotace:

Substituované thiofensulfonylmočoviny a  
-thiomočoviny obecného vzorce I, ve kterém  
R/1/, R/2/, X, Y a Z mají specifický význam,  
projevují účinky na kardiovaskulární systém.

CZ 280-96 A3

- 1 -

PŘÍL.

PRŮMYSL. OVEŘENÍ

VLASTNÍCI

URAD

30.1.96

DOŠLO

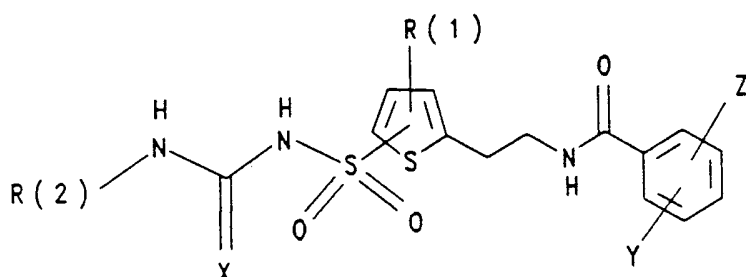
06926

ČÍS.

Substituované thiofensulfonylmočoviny a -thio-  
močoviny, způsob jejich výroby, jejich použití jako léčiva nebo diagnostika, ja-  
kož i léčivo, které je obsahuje

### Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných thiofensulfonylmočoviny a -thio-  
močoviny obecného vzorce I



/I/,

ve kterém značí:

- R/1/ atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, merkptoalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, fluoralkoxylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, jakož i fluoralkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku;
- R/2/ atom vodíku, methylovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu;
- X atom kyslíku ve sloučenině obecného vzorce Ia nebo atom síry ve sloučenině obecného vzorce Ib;
- Y,Z stejné nebo různé, atom vodíku, fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku

Jako halogensubstituenty jsou použitelné prvky fluor, chlor, brom a jod.

### Dosavadní stav techniky

Podobné thiofensulfonylmočoviny jsou známy z nizozemské patentové přihlášky č. NL 70 11 219; podobné benzensulfonylmočoviny jsou známy z německých vykládacích spisů č. 2 413 514 a 1 518 874. Tam je popsán jejich účinek na snižování hladiny cukru v krvi. Jako prototyp takovýchto sulfonylmočovín, které snižují hladinu cukru v krvi, je znám glibenklamid, který se terapeuticky používá jako prostředek k léčení diabetes mellitus. Ve výzkumu slouží jako velmi uznávaná pomůcka při zkoumání draslíkových kanálů senzitivních na ATP. Kromě svých hypoglykemických účinků má glibenklamid ještě další účinky, které až dosud nemohly být terapeuticky využity, které ale vesměs lze vztahovat právě na blokádu draslíkových kanálů, které jsou senzitivní na ATP. S tím souvisí zejména antifibrilační účinnost na srdci. Při terapii fibrilace komor nebo jejích předstupňů by však současné snižování hladiny krevního cukru bylo nežádoucí nebo dokonce nebezpečné, poněvadž by mohlo pacientův stav dále zhoršit.

### Podstata vynálezu

Úkolem tohoto vynálezu bylo tedy syntetizovat takové sloučeniny, které by vykazovaly stejně příznivé působení na srdce jako glibenklamid, ale neovlivňovaly hladinu krevního cukru v kardioaktivních dávkách nebo koncentracích tak, jako glibenklamid nebo podstatně méně. Sulfonylmočoviny a thiomčoviny s výhodným působením na srdce jsou již známy z evropského vykládacího spisu č. O 612 724 /Hoe 93/F 058/.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí:

- R/1/ atom vodíku nebo methylovou skupinu;
- R/2/ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku;
- X atom kyslíku nebo síry;
- Z, Y od sebe odlišné, atom fluoru nebo chloru, methoxylovou nebo alkoxylovou skupinu.

Výhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí:

R/1/ atom vodíku nebo methylovou skupinu;

R/2/ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku;

X atom kyslíku;

Z,Y od sebe odlišné, atom fluoru nebo chloru, methoxylovou skupinu nebo ethoxylovou skupinu.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí:

R/1/ atom vodíku nebo methylovou skupinu;

R/2/ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku;

X atom síry;

Z,Y od sebe odlišné, atom fluoru nebo chloru, methoxylovou skupinu nebo ethoxylovou skupinu.

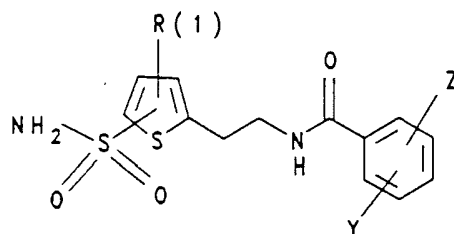
Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou cenná léčiva pro terapii poruch srdečního rytmu nejružnějšího původu a k prevenci náhlé srdeční smrti, podmíněné arytmií a mohou být tedy používány jako antiarytmika. Příklady arytmiických poruch srdce jsou supraventrikulární poruchy rytmu, jako je například tachykardie předsíní, kmitání předsíní nebo paroxysmální supraventrikulární poruchy rytmu nebo ventrikulární poruchy rytmu, jako jsou ventrikulární extrasystoly, zejména však život ohrožující ventrikulární tachykardie a mimořádně nebezpečné kmitání komor. Jsou vhodné především pro takové případy, u kterých jsou arytmie důsledkem zúžení koronární cévy, jak se vyskytují u anginy pectoris nebo v průběhu akutního srdečního infarktu nebo jako důsledek srdečního infarktu. Jsou tedy mimořádně vhodné pro pacienty po infarktu k prevenci náhlé srdeční smrti. Další chorobné stavy, u kterých hrají úlohu podobné poruchy rytmu a/nebo náhlá srdeční smrt, podmíněná arytmií, jsou například srdeční nedostatečnost nebo zvětšení srdce jako důsledek chronicky zvýšeného krevního tlaku.

Navíc mohou sloučeniny podle vynálezu příznivě ovlivňovat sníženou kontraktilitu srdce. V tomto případě může jít o chorobně pod-

míněný pokles kontraktility srdce, jako například při srdeční insuficienci nebo také o akutní případy, jako je selhání srdce při působení šoku. Právě tak může transplantované srdce po provedené operaci opět obnovit rychleji a spolehlivěji svou výkonnost. Totéž platí i pro operace na srdci, při kterých je nutné přechodné zastavení srdeční činnosti působením kardioplegických roztoků.

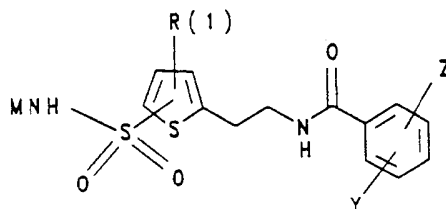
Vynález se dále týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se

/a/ aromatické sulfonamidy obecného vzorce II



/II/

nebo jejich soli obecného vzorce III



/III/,

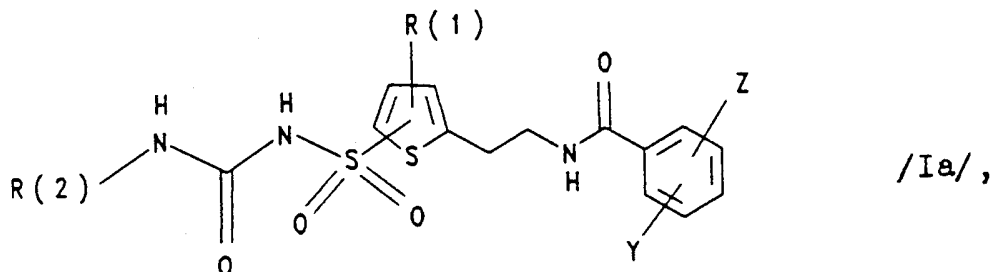
nechají reagovat s R/2/-substituovanými isokyanáty obecného vzorce IV



/IV/

za vzniku substituovaných thiofensulfonylmočovín obecného vzorce I. Jako kationty M v solích obecného vzorce II přicházejí v úvahu ionty alkalických kovů, kovů alkalických zemin, amoniové ionty a rovněž tetraalkylamoniové ionty. Jako ekvivalenty R/2/-substituovaných isokyanátů obecného vzorce IV je možno používat R/2/-substituované estery karbaminové kyseliny, R/2/-substituované halogenidy karbaminové kyseliny nebo R/2/-substituované močoviny;

/b/ nesubstituované thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce Ia, ve kterém R/2/ značí atom vodíku,



lze připravovat reakcemi aromatických thiofensulfonamidů obecného vzorce II nebo jejich solí obecného vzorce III s trialkylsilylisokyanátem nebo siliciumtetraisokyanátem a štěpením /například hydrolýzou/ primárních siliciumsubstituovaných thiofensulfonylmočovín. Dále je možné získávat thiofensulfonamidy obecného vzorce II nebo jejich solí obecného vzorce III reakcí s halogenkyany a hydrolýzou primárně vzniklých N-kyansulfonamidů minerálními kyseliny při teplotách od 0 °C až do 100 °C.

/c/ Thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce I je možno připravovat z aromatických thiofensulfonamidů obecného vzorce II nebo jejich solí obecného vzorce III a R/2/-substituovaných trichloracetamidů obecného vzorce V

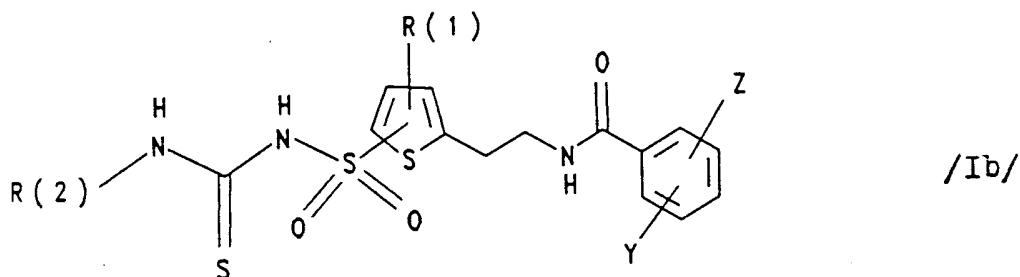


v přítomnosti báze v netečném rozpouštědle podle Synthesis 1987, str. 734 až 735, při teplotách od 25 °C až do 150 °C.

Jako báze jsou vhodné například hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jejich hydridy, amidy nebo i alkoholáty, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, natriumhydrid, kaliumhydrid, kalciumhydrid, natriumamid, kaliumamid, methylát sodný, ethanolát sodný, methylát draselný nebo ethanolát draselný.

Jako inertní rozpouštědla jsou vhodné ethery, jako tetrahydrofuran, dioxan, ethylenglykoldimethylether /diglym/, ketony, jako aceton nebo butanon, nitrily, jako acetonitril, nitrosloučeniny, jako nitromethan, estery, jako octan ethylnatý, amidy, jako dimethylformamid /DMF/ nebo N-methylpyrrolidin /NMP/, hexamethyltriamid kyseliny fosforečné, sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid /DMSO/, sulfony, jako sulfolan, uhlovodíky, jako benzen, toluen nebo xyleny. Dále jsou použitelné i směsi těchto rozpouštědel.

/d/ Thiofensulfonylthiomochoviny obecného vzorce Ib



se připravují z thiofensulfonamidů obecného vzorce II nebo jejich solí obecného vzorce III a R/2/-substituovaných isothiokyanátů obecného vzorce VI

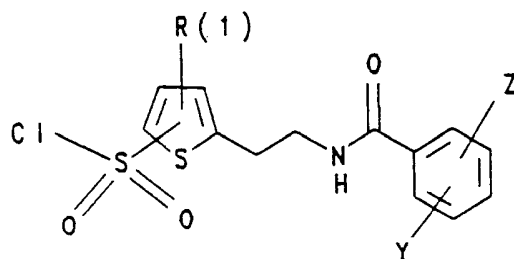


Nesubstituované thiofensulfonylthiomochoviny obecného vzorce I, ve kterém R/2/ značí atom vodíku, se mohou připravovat reakcemi aromatických thiofensulfonamidů obecného vzorce II nebo jejich solí obecného vzorce III s trimethylsilylisothiokyanátem nebo siliciumtetraisothiokyanátem a štěpením /hydrolýzou/ primárně vznikajících siliciumsubstituovaných thiofensulfonylmočovín. Dále je možné přeměňovat aromatické sulfonamidy obecného vzorce II nebo jejich soli obecného vzorce III s benzoylisothiokyanátem a intermediárně vzniklé benzoylsubstituované thiofensulfonylthiomochoviny rozkládat vodnými minerálními kyselinami na sloučeniny

obecného vzorce Ib, ve kterém R/2/ značí atom vodíku. Podobné postupy jsou popsány v J. Med. Chem. 1992, 35, 1137 až 1144. Další varianta spočívá v tom, že se N-kyansulfonamidy, zmíněné u způsobu v odstavci /a/, přeměňují působením sírovodíku.

/e/ Substituované thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce Ia lze připravovat přeměnou thiofensulfonylthiomočoviny obecného vzorce Ib. Náhrada atomu síry atomem kyslíku v příslušně substituovaných thiofensulfonylthiomočovínách lze provádět například s pomocí oxidů nebo solí těžkých kovů nebo s použitím oxidačních činidel /jako je peroxid vodíku, peroxid sodíku nebo dusitá kyselina/. Thiomočoviny je rovněž možno odsiřovat působením fosgenu nebo chloridu fosforečného. Jako meziprodukty vznikají amidiny kyseliny chlormravenčí, popřípadě karbodiimidy, které se například zmýdelněním nebo adicí vody převádějí v odpovídající substituované thiofensulfonylmočoviny. Isothiomočoviny se při odsiřování chovají stejně jako thiomočoviny a jsou proto i při těchto reakcích použitelné jako výchozí látky.

/f/ Thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce Ia lze připravovat z thiofensulfonylhalogenidů obecného vzorce VII

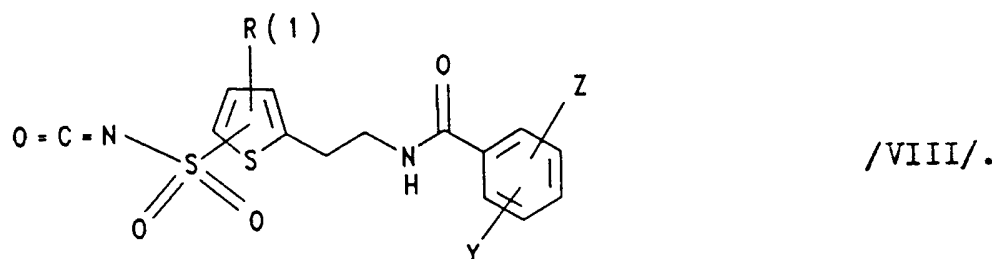


/VII/

pomocí R/2/-substituovaných močoviny nebo R/2/-substituovaných bis/trialkylsilyl/močoviny. Chránicí trialkylsilylová skupina se může z resultující /trialkylsilyl/-thiofensulfonylmočoviny odstranit obvyklými metodami. Dále je možné převádět sulfonylchloridy obecného vzorce VII pomocí parabanových kyselin na kyseliny thiofensulfonylparabanové, jejichž hydrolýza minerálními kyselinami poskytne odpovídající thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce Ia.

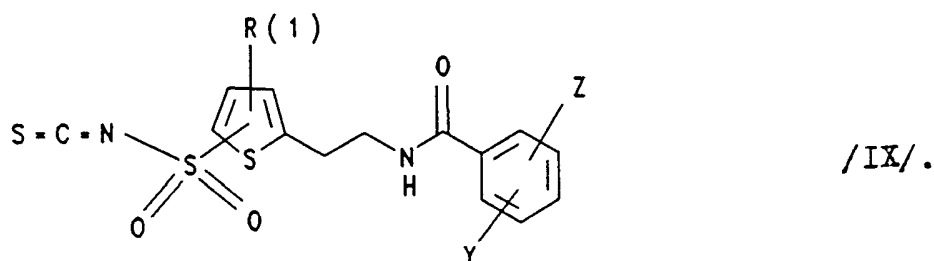


/g/ Thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce Ia lze připravovat reakcemi aminů obecného vzorce  $R/2/-NH_2$  s thiofensulfonylisokyanáty obecného vzorce VIII



Právě tak lze převádět aminy obecného vzorce  $R/2/-NH_2$  působením esterů kyseliny thiofensulfonylkarbaminové nebo halogenidů kyseliny thiofensulfonylkarbaminové nebo thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce Ia, ve kterém  $R/2/$  značí atom vodíku, ve sloučeniny obecného vzorce Ia.

/h/ Thiofensulfonylthiomčoviny obecného vzorce Ib lze připravovat reakcí aminů obecného vzorce  $R/2/-NH_2$  s thiofensulfonylisothiokyanáty obecného vzorce IX

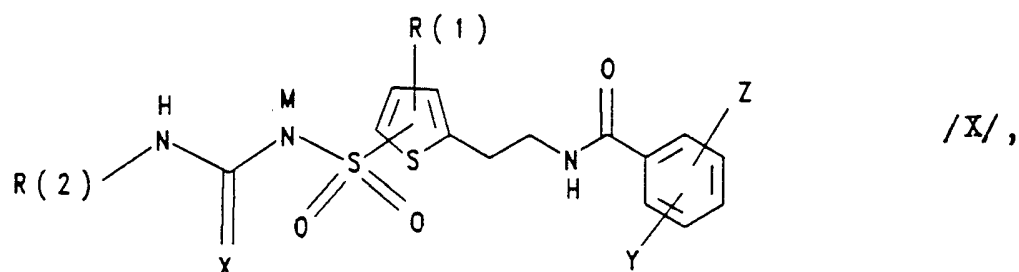


Právě tak lze aminy obecného vzorce  $R/1/-NH_2$  převádět na sloučeniny obecného vzorce Ib působením thioesterů thiofensulfonylkarbaminové kyseliny nebo thiohalogenidů thiofensulfonylkarbaminové kyseliny.

/i/ Vhodně substituované benzensulfenyl- nebo benzensulfinylmočoviny je možno oxidovat na thiofensulfonylmočoviny oxidačními činidly, jako je peroxid vodíku, peroxid sodíku nebo dusitá kyselina.

Sloučeniny obecného vzorce I, jakož i jejich fyziologicky nezávadné soli, jsou cenná léčiva, která jsou vhodná nejen jako antiarytmika, ale také k profylaxi poruch kardiovaskulárního systému, při srdeční nedostatečnosti, při transplantacích srdce nebo cerebrálních onemocněních cév u lidí nebo savců /například opic, psů, myší, krys, králíků, morčat a koček/.

Pod pojmem fyziologicky nezávadné soli sloučenin obecného vzorce I se rozumějí podle Remington's Pharmaceutical Science, 17. vyd., 1985, str. 14 až 18, sloučeniny obecného vzorce X



které lze připravovat z netoxických organických a anorganických bází a substituovaných thiofensulfonylmočovin obecného vzorce I. V tomto případě mají přednost soli, u kterých M v obecném vzorci X značí ionty sodíku, draslíku, rubidia, vápníku, horčíku a amonia a rovněž adiční produkty s kyselinami, jako mohou být báze aminokyseliny, například lysin nebo arginin.

Výchozí sloučeniny pro zmíněné způsoby syntézy thiofensulfonylmočovin obecného vzorce I se připravují známými metodami, které jsou popsány v literatuře /například ve standardních dílech, jako je Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York; a také ve výše uvedených patentových přihláškách/, a to za reakčních podmínek, které jsou pro popsání reakce známé a vhodné. K tomu jsou také upotřebitelné známé, ale zde blíže neuváděné varianty. Výchozí látky, pokud je to žádoucí, se mohou vytvářet in situ, a to tak, že se neizolují z reakčního prostředí, nýbrž ihned se podrobují další reakci.

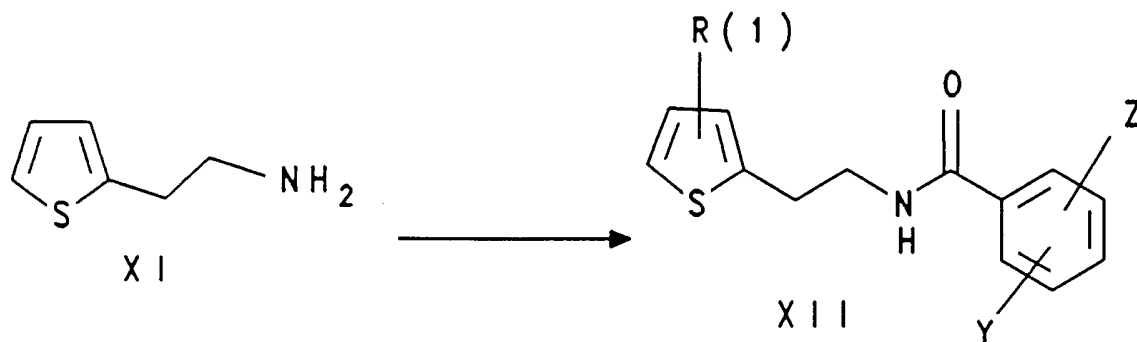


Schéma 1

Takto lze acylovat vhodné substituované aminy vzorce XI podle schématu 1 a potom je podrobit halogensulfonaci. Jako acylační činidla k acylaci aminoskupin jsou vhodné alkylestery, halogenidy /například chloridy nebo bromidy/ nebo anhydridy karboxylových kyselin obecného vzorce  $R_4\text{-COB}$ .

$R_4$  zde znamená derivát benzoové kyseliny. Derivát benzoové kyseliny může být buď nesubstituován, nebo substituován jedním nebo dvěma stejnými nebo různými substituenty Y a Z, které mají výše definovaný význam.

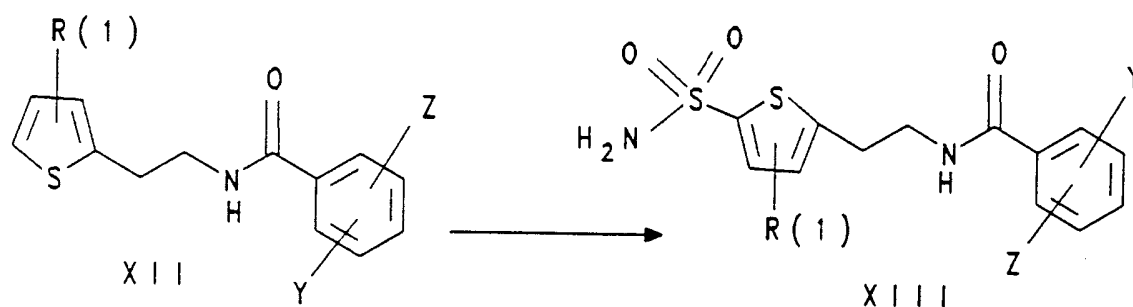
B je snadno odštěpitelná skupina, jako je například halogenid, alkoxylová skupina s 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, trihalogenacetát, karboxylát s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako příklady slouží chlorid nebo anhydrid 5-chlor-2-methoxybenzoové kyseliny, popřípadě její alkylester s 1 až 4 atomy uhlíku nebo chlorid kyseliny 2,5-difluorbenzoové.

Syntézy sloučenin obecného vzorce XII se provádějí za přídavku terciární báze /například pyridinu nebo trialkylaminu/, v přítomnosti nebo nepřítomnosti inertního rozpouštědla, přičemž může být přítomen i katalyzátor, jako dimethylamino-pyridin. Reakci lze uskutečnit při teplotách asi od  $0^\circ\text{C}$  až asi do  $160^\circ\text{C}$ , s výhodou v rozmezí od  $20^\circ\text{C}$  až do  $150^\circ\text{C}$ . Jako inertní rozpouštědla jsou vhodné ethery /jako je tetrahydrofuran nebo dioxan/, glykolethery, jako ethylenglykolmonomethylether nebo -monoethylether /methylglykol nebo ethylglykol/, ethylenglykoldimethylether /diglym/, ketony, jako aceton nebo butanon, nitrily, jako aceto-

nitřil, nitrosloučeniny, jako nitromethan, estery, jako octan ethylnatý, amidy, jako dimethylformamid /DMF/ nebo N-methylpyrrolidon, hexamethyltriamid kyseliny fosforečné, sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid, chlorované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachlormethan, uhlovodíky, jako benzen, toluen a xyleny. Dále jsou vhodné i směsi těchto rozpouštědel.

Aminy vzorce XI lze zpravidla získat běžnými způsoby, například z thiofen-2-karbaldehydů, které se nitromethanem převádějí v odpovídající nitroolefiny, ty se pak podrobí redukci, například lithiualuminiumhydridem a poskytnou při tom žádané sloučeniny vzorce XI.

Aminy obecného vzorce XII, acylované podle schématu 1, lze převádět známým způsobem podle schématu 2 v sulfonamidy obecného vzorce XIII:



Sulfonamidy obecného vzorce XIII se připravují známými metodami, a to za takových reakčních podmínek, které jsou pro vedení reakce známe a vhodné. Rovněž jsou k tomu upotřebitelné známé varianty, které ale zde nejsou podrobněji zmíněny. Je-li to žádoucí, mohou být syntézy realizovány v jednom, dvou nebo více stupních. Především jsou výhodné ty způsoby, při kterých se acylované aminy vzorce XII převádějí působením elektrofilních činidel, v přítomnosti nebo nepřítomnosti netečných rozpouštědel, při teplotách v rozmezí od  $-10^\circ\text{C}$  až do  $120^\circ\text{C}$ , s výhodou od  $0^\circ\text{C}$  až do  $100^\circ\text{C}$ , v aromatické sulfonové kyselině nebo jejich deriváty, například v halogenidy sulfonových kyselin. Sulfonace lze například provádět kyselinou sírovou nebo oleem, halogensulfonace pomocí halogenidů sulfonových kyselin, reakcemi se sulfurylhalogenidy v pří-

tomnosti bezvodých halogenidů kovů nebo thionylhalogenidů v přítomnosti bezvodých halogenidů kovů, s následující, známým způsobem provedenou oxidací na aromatické sulfochloridy. Jsou-li sulfonové kyseliny primárními reakčními produkty, mohou se pak převádět v halogenidy sulfonových kyselin buď přímo nebo působením terciárních aminů, jako pyridinem nebo trialkylaminy, popřípadě působením hydroxidů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, nebo činidel, která tyto báze sloučeniny tvoří in situ, známým způsobem, a to působením halogenidů kyselin, jako fosfortrihalogenidů, fosforpentahalogenidů, fosforoxychloridu, thionylhalogenidů nebo oxalylhalogenidů. Převádění derivátů sulfonových kyselin v sulfonamidy se uskutečňuje způsobem známým z literatury, s výhodou se chloridy sulfonových kyselin v netečných rozpouštědlech nechají reagovat s vodným amoniakem při teplotách od 0 °C až do 100 °C. Dále je možno syntetizovat aromatické sulfonamidy způsoby popsanými v literatuře z acylovaných aminů obecného vzorce XII, získaných podle schématu 1, reakcemi s organokovovými činidly na bázi alkalických kovů a kovů alkalických zemin, v netečných rozpouštědlech a v atmosféře netečného plynu, při teplotách v rozmezí od -100 °C až do 50 °C, s výhodou od -100 °C až do 30 °C, působením oxidu siřičitého a následující reakcí s amidosulfonovou kyselinou za zvýšené teploty.

Podle polohy substituenta R/1/ v acylovaných aminech obecného vzorce XII může proběhnout zavedení sulfamoylové skupiny také do jiných poloh thiofenového kruhu, například do polohy 4, pokud je poloha 5 již substituentem R/1/ obsazena.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a jejich fyziologicky nezávadné soli mohou být používány k výrobě farmaceutických přípravků, zejména jinou než chemickou cestou. Při tom je lze zpracovávat do vhodné dávkovací formy ještě nejméně s jedním pevným nebo kapalným nosičem nebo pomocnou látkou nebo v kombinaci s jinými kardio-vasoaktivními léčivy, jako jsou například antagonisté vápníku, donátory NO nebo inhibitory ACE. Tyto přípravky mohou být užívány jako léčiva v humánní nebo veterinární medicíně.

Jako nosiče jsou upotřebitelné organické nebo anorganické látky, které jsou vhodné pro enterální /například perorální/, parenterální, například intravenózní aplikaci, nebo topické použití a nereagují s novými sloučeninami podle vynálezu; je to například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, polyethylenglykoly, glyceroltriacetát, želatina, cukry, jako laktóza nebo škrob, stearan hořečnatý, mastek, lanolin, vazelina. K perorální aplikaci slouží především tablety, dražé, tobolky, sirupy, šťávy nebo kapky, k rektální aplikaci roztoky, s výhodou olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topickou aplikaci masti, krémy, pasty, lotiony, gely, spreje, pěny, aerosoly, roztoky /například v alkoholech, jako ethanolu nebo isopropylalkoholu, acetonitrilu, dimethylformamidu, dimethylacetamidu, 1,2-propandiolu, popřípadě ve vzájemných směsích nebo ve směsích s vodou/ nebo pudry. Sloučeniny obecného vzorce I lze také lyofilizovat a získané lyofilizáty používat například k výrobě injekčních preparátů. Zejména pro topickou aplikaci jsou vhodné také liposomální přípravky. Přípravky mohou také obsahovat stabilizátory a/nebo smáčedla, emulgátory a/nebo pomocné látky, jako klouzadla, konzervační látky, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barviva, ochucovadla a/nebo aromatické přísady. Je-li to žádoucí, mohou také obsahovat jednu nebo více dalších účinných látek, například jeden nebo více vitaminů.

Dávkování, které je potřebné při léčení poruch srdečního rytmu sloučeninami obecného vzorce I, závisí na tom, jde-li o léčbu akutní nebo preventivní. Obvykle lze vyjít s dávkami v rozsahu asi od nejméně 0,1 mg, s výhodou nejméně 1 mg, až asi nejvýše do 100, s výhodou až nejvýše do 10 mg na 1 kg a 1 den, vztaženo na jednoho dospělého člověka s tělesnou hmotností 75 kg, jde-li o profylaxi. Dávka může být aplikována jako perorální nebo parenterální jednorázová dávka nebo může být rozdělena až do čtyř jednotlivých dávek. Když se léčí akutní případy poruch srdečního rytmu, například na jednotce intenzivní péče, může být výhodná parenterální aplikace. Preferované rozmezí dávek v kritických situacích může pak činit 10 až 100 mg a může býto podáváno jako dlouhodobá intravenózní infuze.

Jako pokusná zvířata k důkazu zmíněných účinků na srdci jsou například vhodné myši, krysy, morčata, králíci, psi, opice nebo prasata. Sloučeniny lze proto používat jako účinné složky léčivých přípravků v humánní a veterinární medicíně. Dále jsou použitečné jako meziprodukty při výrobě dalších účinných léčiv.

Podle vynálezu lze získat, kromě sloučenin popsaných v příkladech provedení, také sloučeniny obecného vzorce I, které jsou seřazeny v následující tabulce:

- 1/ 2-/2-(5-fluor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(aminokarbonylaminosulfonyl)-thiofen,
- 2/ 2-/2-(5-brom-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(aminokarbonylaminosulfonyl)-thiofen,
- 3/ 2-/2-(5-methyl-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(aminokarbonylaminosulfonyl)-thiofen,
- 4/ 2-/2-(5-fluor-2-ethoxybenzoylamino)ethyl/-5-(aminokarbonylaminosulfonyl)-thiofen,
- 5/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(aminokarbonylaminosulfonyl)-4-methoxythiofen,
- 6/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(methylaminokarbonylaminosulfonyl)-4-methoxythiofen,
- 7/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(methylaminokarbonylaminosulfonyl)-4-methylthiothiofen,
- 8/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(methylaminokarbonylaminosulfonyl)-4-methoxythiofen,
- 9/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(methylaminokarbonylaminosulfonyl)-4-trifluorthiofen,
- 10/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(methylaminokarbonylaminosulfonyl)-4-trifluormethoxythiofen,
- 11/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(aminokarbonylaminosulfonyl)-4-methylthiothiofen,
- 12/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(aminokarbonylaminosulfonyl)-4-methoxythiofen,
- 13/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(aminokarbonylaminosulfonyl)-4-trifluorthiofen,

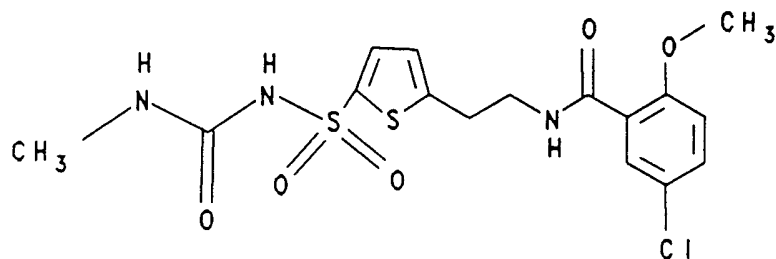
- 14/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(aminokarbonyl-aminosulfonyl)-4-trifluormethoxythiofen,
- 15/ 2-/2-(5-fluor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(aminothio-karbonylaminosulfonyl)-thiofen,
- 16/ 2-/2-(5-brom-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(aminothiokar-bonylaminosulfonyl)-thiofen,
- 17/ 2-/2-(5-methyl-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(aminothiokar-bonylaminosulfonyl)-thiofen,
- 18/ 2-/2-(5-fluor-2-ethoxybenzoylamino) ethyl/-5-(aminothiokar-bonylaminosulfonyl)-thiofen,
- 19/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(aminothiokar-bonylaminosulfonyl)-4-methoxythiofen,
- 20/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(methylamino-thiokarbonylaminosulfonyl)-4-methoxythiofen,
- 21/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(methylamino-thiokarbonylaminosulfonyl)-4-methylthiofen,
- 22 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(methylamino-thiokarbonylaminosulfonyl)-4-methoxythiofen,
- 23/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(methylamino-thiokarbonylaminosulfonyl)-4-trifluorthiofen,
- 24/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(methylamino-thiokarbonylaminosulfonyl)-4-trifluormethoxythiofen,
- 25/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(aminothiokar-bonylaminosulfonyl)-4-methylthiothiofen,
- 26/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(aminothiokar-bonylaminosulfonyl)-4-methoxythiofen,
- 27/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(aminothiokar-bonylaminosulfonyl)-4-trifluorthiofen,
- 28/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino) ethyl/-5-(aminothiokar-bonylaminosulfonyl)-4-trifluormethoxythiofen.



## Příklady provedení vynálezu

### Příklad 1

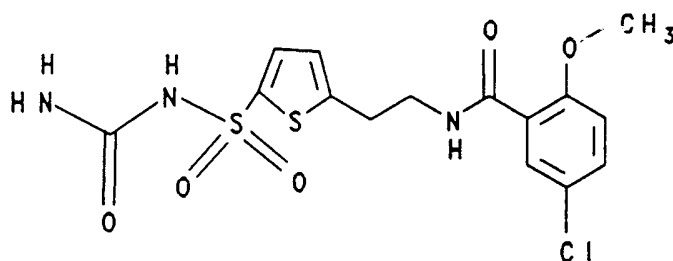
2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(methylaminokarbonylaminosulfonyl)-thiofen



Ke 299 mg /0,8 mmol/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-sulfamoylthiofenu v 9 ml dimethylsulfoxidu se přidá 120 mg práškovaného hydroxidu sodného a ještě 141 mg N-methyltrichloracetamidu /0,8 mmol/. Směs se míchá po dobu 1,5 h při teplotě 65 °C. Po ochlazení se rozmíchá v ledové vodě s hodnotou pH 2. Sraženina se odsaje, vyjme do dichlormethanu, promyje vodou a vysuší síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla zbývá žlutohnědý surový produkt, který po roztírání ve směsi dichlormethanu s 5 % obj. methanolu při teplotě -4 °C zkrystaluje. Získá se 165 mg čistého produktu s teplotou tání 160 až 161 °C.

### Příklad 2

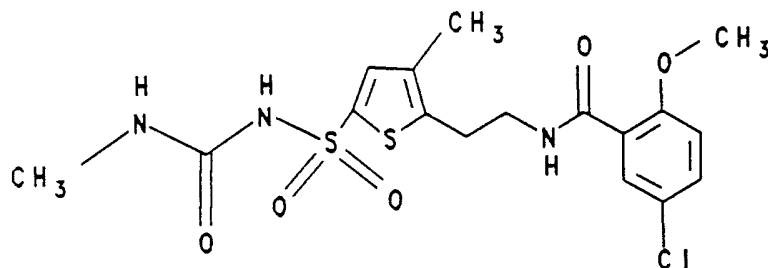
2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(aminokarbonylaminosulfonyl)-thiofen



299 mg /0,8 mmol/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-sulfamoylthiofenu se smíchá se 448 mg kyanatanu draselného a 0,6 ml triethylaminu a potom se vaří po dobu 4 h pod zpětným chladičem. Vychladlý roztok se zfiltruje a odpaří k suchu. Odparek se míchá se 40 ml vody, 25 ml triethylaminu a 25 ml octanu ethylnatého. Organická fáze se extrahuje 3x směsí voda/1 % triethylaminu. Spojené vodné fáze se okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou. Tvořící se sraženina se míchá po dobu 3 h v ledové lázni a odsaje. Teplota tání 172 až 174 °C.

### Příklad 3

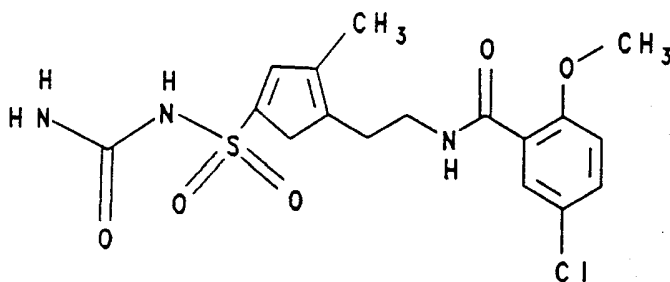
2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-3-methyl-5-(methylaminokarbonylaminosulfonyl)-thiofen



Příprava jako v příkladu 1 z 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-3-methyl-5-sulfamoylthiofenu a trichloracetamidu. Surový produkt se čistí vymícháním v octanu ethylnatém při teplotě 30 °C. Teplota tání 185 až 187 °C.

### Příklad 4

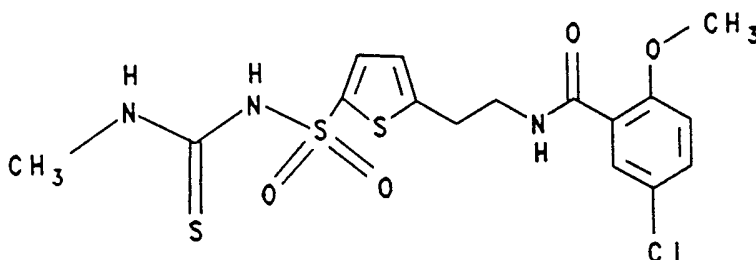
2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-3-methyl-5-(aminokarbonylaminosulfonyl)-thiofen



311 mg /0,8 mmol/ 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-3-methyl-5-sulfamoylthiofenu se smísí se 448 mg kyanatanu draselného a 0,6 ml triethylaminu a potom se vaří po dobu 4 h pod zpětným chladičem. Vychladlý roztok se zfiltruje a odpaří k suchu. Odparek se míchá se 40 ml vody, 25 ml triethylaminu a 25 ml octanu ethylnatého. Organická fáze se potom extrahuje 3x vodou s 1 % triethylaminu. Spojené vodné extrakty se okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou. Vznikající sraženina se míchá po dobu 3 h v ledové lázni a odsaje. Teplota tání 174 až 176 °C.

#### Příklad 5

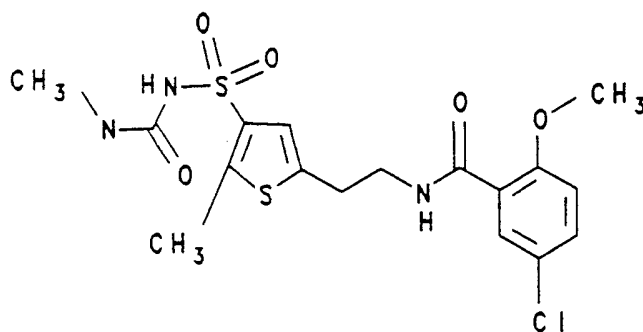
2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-(methylaminothio-karbonylaminosulfonyl)-thiofen



375 mg 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-sulfamoylthiofenu se rozpustí zároveň se 415 mg uhličitanu draselného a 90 mg methylisothiokyanátu ve 3 ml absolutního dimethylformamidu a potom se míchá po dobu 3 h při teplotě 60 °C. Ochlazený roztok se vnese do 2N kyseliny chlorovodíkové a vzniklá sraženina se odsaje. Vysušený produkt se chromatografuje na křemelině soustavou octan ethylnatý/toluen /1 : 1/. Výtěžek je 228 mg, teplota tání 182 až 184 °C.

#### Příklad 6

2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-4-(methylaminokarbonylaminosulfonyl)-5-methylthiofen



Analogicky jako v příkladu 1 se titulní sloučenina získá z 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-5-methyl-4-sulfamoylthiofenu a trichloracetamidu. Teplota tání 198 až 199 °C.

#### Příklad 7

2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-4-(aminokarbonylaminosulfonyl)-5-methylthiofen

Analogicky jako v příkladu 2 se titulní sloučenina získá z 2-/2-(5-chlor-2-methoxybenzoylamino)ethyl/-4-sulfamoyl-5-methylthiofenu a kyanatanu draselného. Teplota tání 160 až 161 °C.

#### Průmyslová využitelnost

Nové sloučeniny obecného vzorce I, které jsou předmětem tohoto vynálezu, tvoří novou skupinu derivátů thiofensulfonylmočoviny a představují významný pokrok v terapii a profylaxi kardiovaskulárních onemocnění. Lze je aplikovat běžnými metodami léčebné praxe v různých lékových formách, a to v humánní i veterinární medicíně.

## Farmakologická data

Pomocí následujících modelů lze ozřejmit terapeutické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I:

/1/ Trvání akčního potenciálu na papilárním svalu morčete

/a/ Úvod

Stavy při nedostatku ATP tak, jak jsou pozorovány při ischemii v buňce srdečního svalu, vedou ke zkrácenému trvání akčního potenciálu. Jsou považovány za jednu z příčin tzv. reentry-arytmií, které mohou způsobit náhlou srdeční smrt. Za příčinu se pokládá otevření ATP-senzitivních draslíkových kanálů následkem poklesu ATP.

/b/ Metoda

K měření akčního potenciálu se používá standardní technika mikroelektrod. K tomuto účelu se zabijí morčata obojího pohlaví ranou do hlavy, odejmou se jim srdce, vypreparují se papilární svaly a zavěsí do orgánové lázně. Tato lázeň se propláchne Ringerovým roztokem /0,9 % chloridu sodného, 0,048 % chloridu draselného, 0,024 % chloridu vápenatého, 0,02 % hydrogenuhličitanu sodného a 0,1 % glukózy/ a probublává směsí 95 % obj. kyslíku a 5 % obj. oxidu uhličitého při teplotě 36 °C. Sval se dráždí pomocí elektrody s pravouhlými impulzy s napětím 1 V a v trvání 1 ms a frekvencí 2 Hz. Akční potenciál se odvádí a registruje pomocí intracelulárně vbodnuté skleněné mikroelektrody, která je naplněna roztokem chloridu draselného o koncentraci 3 mmol.

Zkoušené látky se přidávají k Ringerovu roztoku v koncentraci  $2,2 \times 10^{-5}$  mol na 1 litr. Akční potenciál se zesiluje zesilovačem /Hugo Sachs/ a zobrazuje na osciloskopu. Trvání akčního potenciálu se stanovuje při stupni repolarizace 95 % /APD95/.

Zkracování akčního potenciálu se vyvolává buď přidavkem roztoku otvírače draslíkového kanálu Hoe 234 /J. Kaiser, H. Gögelein, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. 1991, 343, R 59/ nebo přidavkem 2-desoxyglukózy. Účinek těchto látek na zkracování akčního

potenciálu byl inhibován nebo zmenšován současným podáváním zkoušených látek. Zkoušené látky byly k roztoku lázně přidávány jako základní roztoky v propandiolu. Uvedené hodnoty se vztahují na měření 30 min po přidání. Glibenklamid sloužil při těchto měřeních jako standard. Testovaná koncentrace je ve všech případech  $2 \times 10^{-5}$  M.

/c/ Výsledky

Byly naměřeny tyto hodnoty:

| Příklad č. | APD95 začátek /ms/ | APD95 30 min /ms/ |
|------------|--------------------|-------------------|
| 1          | $168 \pm 15$       | $150 \pm 13$      |
| 2          | 193                | 131               |

/2/ Potenciál membrány na izolovaných beta-buňkách

/a/ Úvod

Mechanismus hypoglykemického účinku sulfonylmočovin je v hrubých rysech znám. Cílovým orgánem jsou beta-buňky pankreatu, kde nastává zvýšené vylučování hormonu inzulinu, který snižuje hladinu krevního cukru. Uvolňování inzulinu je řízeno pomocí potenciálu buněčné membrány. Glibenklamid vyvolává depolarizaci buněčné membrány, což podporuje následkem zvýšeného přísunu vápníkových iontů uvolňování inzulinu. Rozsah této depolarizace buněčné membrány  $\Delta U$  byl stanoven na buňkách RINm5F, linii buněk tumoru pankreatu, u několika sloučenin podle vynálezu. Velikost účinku testované sloučeniny v tomto modelu předpovídá rozsah hypoglykemického potenciálu této sloučeniny.

/b/ Metoda

Buněčná kultura buněk RINm5F

Buňky RINm5F byly kultivovány při teplotě  $37^{\circ}\text{C}$  v kultivačním mediu RPMI 1640 /Flow/, ke kterému bylo přidáno 11 mmol glukózy,

10 % /obj./obj./ fetálního telecího séra, 2 mmol glutaminu a 50 µg/ml gentamycinu. Pro zkoumání byly buňky izolovány inkubací /asi 3 min/ v mediu bez vápníkových iontů, které obsahovalo 0,25 % trypsinu, a dále uchovávány na ledu.

#### Měřicí metoda

Izolované buňky RINm5F byly dány do komůrky z plexiskla, která byla umístěna na inverzním mikroskopu, vybaveném diferenciální interferenční kontrastní optikou. Za optické kontroly /400-násobné zvětšení/ byla pomocí mikromanipulátoru na buňku nasazena mikropipeta s otvorem asi 1 µm. Působením slabého podtlaku bylo v této patch-pipetě nejdříve zajištěno účinné elektrické utěsnění mezi sklem a membránou buňky a potom zvýšením podtlaku byla skvrna pod měřicí pipetou na membráně roztržena. V této konfiguraci celé buňky byl pomocí zesilovače pro patch-clamp-registrace /L/M EPC 7/ registrován potenciál buňky a přiložením napěťové rampy změřen proud v celé buňce. Roztoky: patch-pipeta byla naplněna roztokem chloridu draselného /v mmol na 1 litr/: 140 chloridu draselného, 10 chloridu sodného, 1,1 chloridu hořečnatého, 0,5 EGTA, 1 Mg-ATP, 10 HEPES, pH = 7,2 a do lázně byl dán roztok chloridu sodného /v mmol na 1 litr/: 140 chloridu sodného, 4,7 chloridu draselného, 1,1 chloridu hořečnatého, 2 chloridu vápenatého, 10 HEPES, pH = 7,4. Byly připraveny zásobní roztoky zkoušených látek /koncentrace 100 mmol/ v dimethylsulfoxidu /DMSO/ a potřebná zředění byla dosažena v roztoku chloridu sodného. Samotný dimethylsulfoxid neměl žádný účinek na buněčný potenciál. Aby byl buněčný potenciál stabilizován za kontrolních podmínek, byl při všech pokusech přidáván do roztoků lázně jako otvírač ATP-senzitivních draslíkových kanálů diazoxid, a to 100 µmol. Všechny pokusy byly prováděny při teplotě  $34 \pm 1$  °C.

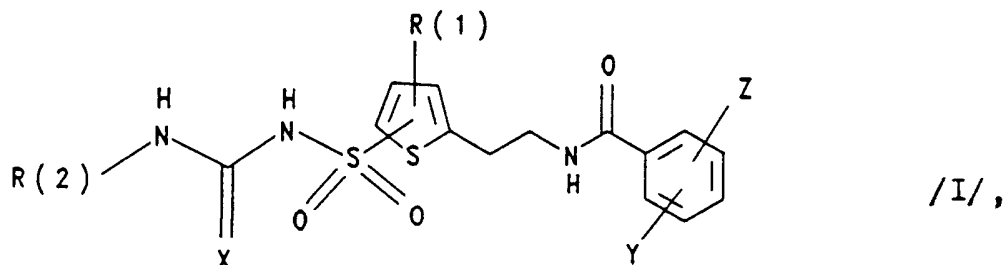
/c/ Výsledky /koncentrace sloučenin podle vynálezu v pokusech jsou  $10^{-5}$  na 1 litr/

| Příklad č. | $\Delta U$ /mV/           |
|------------|---------------------------|
| 1          | 5 /slepá hodnota: -80 mV/ |
| 2          | 4 /slepá hodnota: -79 mV/ |



## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Substituované thiofensulfonylmočoviny a -thiomočoviny obecného vzorce I



ve kterém značí:

- R/1/     atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, merkaptoalkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, fluoralkoxylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, jakož i fluoralkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku;
- R/2/     atom vodíku, methylovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu;
- X         atom kyslíku ve sloučenině obecného vzorce Ia nebo atom síry ve sloučenině obecného vzorce Ib;
- Y,Z       stejné nebo různé, atom vodíku, fluoru, chloru, bromu nebo jodu, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém značí:

- R/1/     atom vodíku nebo methylovou skupinu;
- R/2/     atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku;
- X         atom uhlíku nebo síry;
- Z,Y       od sebe odlišné, atom fluoru nebo chloru, methoxylovou nebo alkoxylovou skupinu.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém značí:

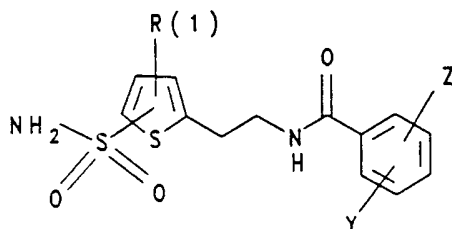
- R/1/     atom vodíku nebo methylovou skupinu;

- R/2/ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku;  
 X atom kyslíku;  
 Z,Y od sebe odlišné, atom fluoru nebo chloru, methoxylovou skupinu nebo ethoxylovou skupinu.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém značí:

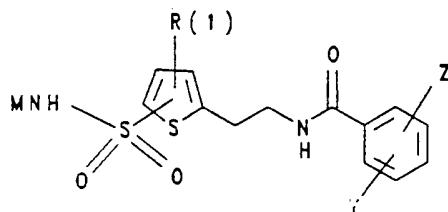
- R/1/ atom vodíku nebo methylovou skupinu;  
 R/2/ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku;  
 X atom síry;  
 Z,Y od sebe odlišné, atom fluoru nebo chloru, methoxylovou skupinu nebo ethoxylovou skupinu.

5. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se  
 /a/ aromatický sulfonamid obecného vzorce II



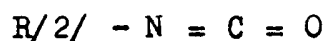
/II/

nebo jeho sůl obecného vzorce III



/III/,

ve kterém R/1/, Y a Z mají význam uvedený v nároku 1 a ve kterém M značí ion alkalického kovu, kovu alkalických zemin, amoniový nebo tetraalkylamoniový ion,  
 nechá reagovat s R/2/-substituovaným isokyanátem obecného vzorce IV



/IV/,

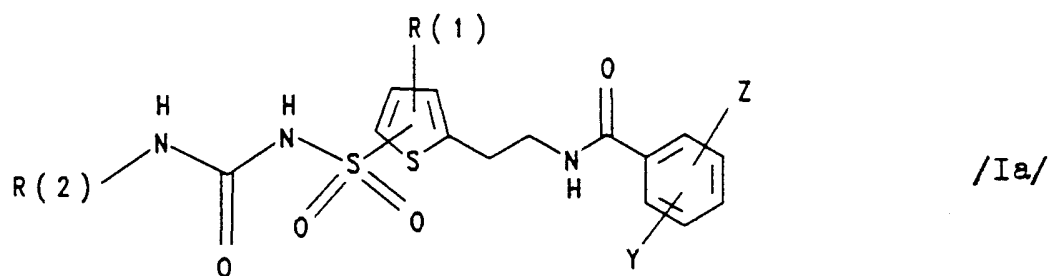
ve kterém R/2/ má význam uvedený v nároku 1, za vzniku substituovaných thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce I;

nebo se

/b/ připravují nesubstituované thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce Ia, ve kterém R/2/ značí atom vodíku, reakcí aromatického thiofensulfonamidu obecného vzorce II nebo jeho soli obecného vzorce III, s trialkylsilylisokyanátem nebo siliciumtetraisokyanátem a štěpením primárních siliciumsubstituovaných thiofensulfonylmočoviny;

nebo se

/c/ připravuje thiofensulfonylmočovina obecného vzorce Ia



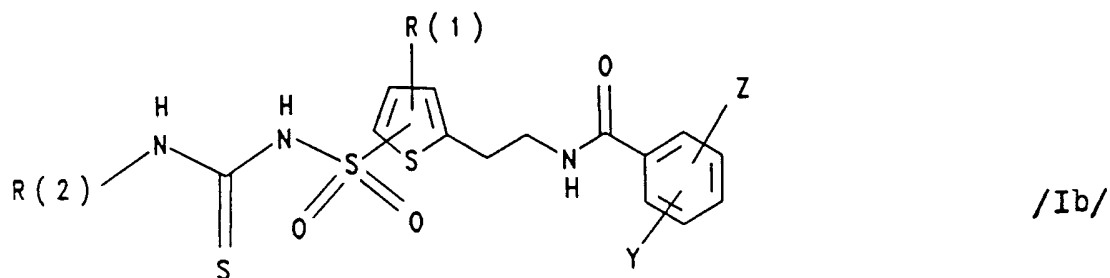
z aromatického thiofensulfonamidu obecného vzorce II nebo z jeho soli obecného vzorce III reakcí R/2/-substituovaného trichloracetamidu obecného vzorce V



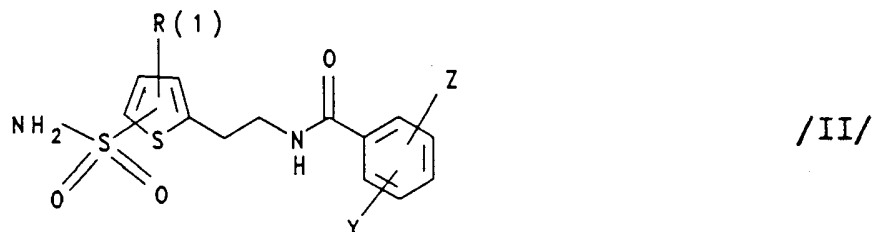
v přítomnosti báze;

nebo se

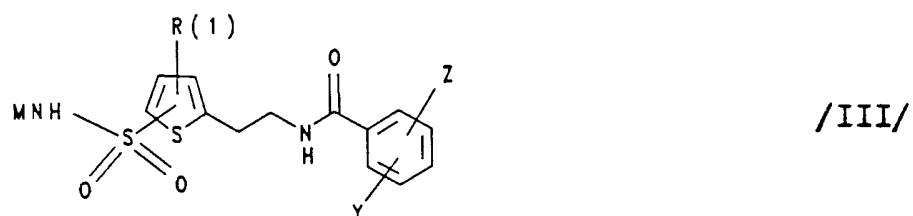
/d/ připravuje thiofensulfonylthiomčovina obecného vzorce Ib



z thiofensulfonamidu obecného vzorce II



nebo jeho soli obecného vzorce III



reakcí s R/2/-substituovaným isothiokyanátem obecného vzorce VI

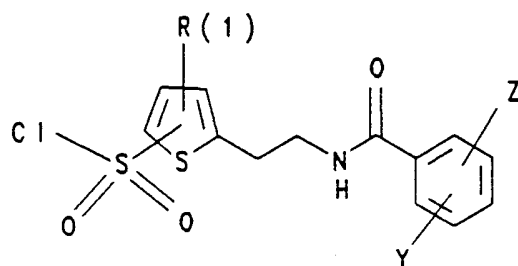


nebo se

/e/ připravuje substituovaná thiofensulfonylmočovina obecného vzorce Ia přeměnou thiofensulfonylthiomočoviny obecného vzorce Ib;

nebo se

/f/ připravuje thiofensulfonylmočovina obecného vzorce Ia z thiofensulfonylhalogenidu obecného vzorce VII

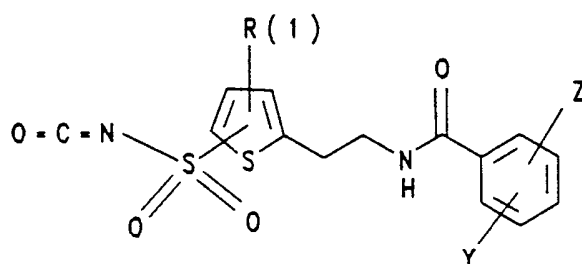


/VII/

reakcí s R/2/-substituovanou močovinou nebo R/2/-substituovanou bis/trialkylsilyl/močovinou;

nebo se

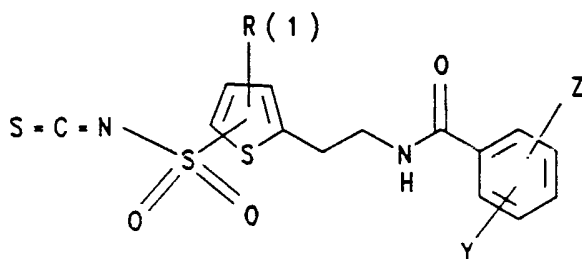
/g/ připravuje thiofensulfonylmočovina obecného vzorce Ia reakcí aminu obecného vzorce R/2/-NH<sub>2</sub> s thiofensulfonylisokyanátem obecného vzorce VIII



/VIII/;

nebo se

/h/ připravuje thiofensulfonylthiomočovina obecného vzorce Ib reakcí aminu obecného vzorce R/2/-NH<sub>2</sub> s thiofensulfonylisothio- kyanátem obecného vzorce IX



/IX/;

nebo se

/i/ oxiduje benzensulfenylmočovina nebo benzensulfinylmočovina na thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce Ia.

6. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva k léčení poruch srdečního rytmu.

7. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva k prevenci náhlého srdečního úmrtí.

8. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva k léčení ischemických stavů srdce.

9. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě vědecké pomůcky k inhibici draslíkových kanálů senzitivních na ATP.

10. Použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva k léčení oslabené srdeční síly.

11. Použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva ke zlepšení srdeční funkce po transplantaci srdce.

12. 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 nároku 1.