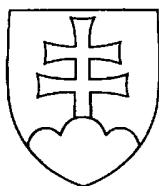


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

653-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: 17. 11. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 100 59 418.2
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 30. 11. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 2. 12. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 12/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP01/13294
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO02/44137

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C07C271/22,
C07C235/34,
C07D213/79,
C07D213/81,
C07D213/82,
A61K 31/325,
A61K 31/4402,
A61K 31/4406,
A61P 9/06

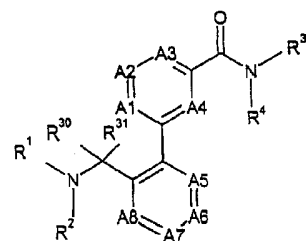
(71) Prihlasovateľ: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, Frankfurt, DE;

(72) Pôvodca: Peukert Stefan, Frankfurt, DE;
Brendel Joachim, Bad Vilbel, DE;
Hemmerle Horst, Bad Soden, DE;
Kleemann Heinz-Werner, Bischofsheim, DE;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov: *Orto- a meta-*substituované bisarylové zlúčeniny, ich použitie ako liečiv a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú

(57) Anotácia:
Opísané sú *orto-* a *meta-*substituované bisarylové zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú. Tieto zlúčeniny sú vhodné na použitie ako nové antiarytmiká, najmä na liečenie a prevenciu atriálnych arytmií, napr. atriálnych fibrilácií alebo atriálnych flutterov.



(I)

Orto- a meta-substituované bisarylové zlúčeniny, ich použitie a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka orto- a meta-substituovaných bisarylových zlúčenín a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú. Tieto zlúčeniny sú obzvlášť vhodné na použitie ako antiarytmicky účinné látky, najmä pri liečení a prevencii atriálnych arytmií, napr. atriálnych fibrilácií alebo atriálnych flutterov.

Doterajší stav techniky

Zlúčeniny podľa vynálezu nie sú doteraz známe. Pôsobia na tzv. draslíkový kanál Kv1.5 a inhibujú draslíkový tok, označovaný ako "ultrarýchlo sa aktivujúci oneskorený usmerňovač" ("ultra-rapidly activating delayed rectifier"), v ľudskej srdcovej predsieni. Preto sú zlúčeniny obzvlášť vhodné ako nové antiarytmické účinné látky, najmä na liečenie a prevenciu predsieňových arytmií, napr. atriálnej fibrilácie alebo atriálneho flutteru.

Atriálna fibrilácia (AF) a atriálne fluttery sú najčastejšími pretrvávajúcimi srdcovými arytmiami. Výskyt sa zvyšuje so zvyšujúcim sa vekom a často vedie k fatálnym následkom, ako je napríklad mozgová mŕtvica. AF postihuje asi 1 milión Američanov ročne a vedie každoročne k viac ako 80 000 prípadom mŕtvice v USA. V súčasnosti obvyklé antiarytmiká triedy I a III znižujú mieru opätovného výskytu AF, nachádzajú však vzhľadom na svoje potenciálne proarytmické účinky len obmedzené použitie. Preto existuje vysoká lekárska potreba vývoja lepších liečiv na ošetrovanie atriálnych arytmií (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 až 1106; "Newer developments in the management of atrial fibrillation").

Ukázalo sa, že príčinou väčšiny supraventrikulárnych arytmií

sú tzv. "reentry" vzruchovej vlny. Tieto reentry sa vyskytujú po tom, ako srdcové tkanivo vykazuje pomalú vodivosť a súčasne veľmi krátku refraktérnu periódu. Predĺženie refraktérneho času myokardu prostredníctvom predĺženia akčného potenciálu je uznávaným mechanizmom, ako ukončiť arytmie, prípadne zabrániť ich výskytu (T.J. Colatsky a kol., Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 až 140; "Potassium channels as target for antiarrhythmic drug action"). Dĺžka akčného potenciálu je určovaná predovšetkým veľkosťou repolarizačných K^+ -tokov, ktoré vytekajú z bunky cez rôzne K^+ -kanály. Obzvlášť veľký význam sa pri tom pripisuje tzv. "oneskorenému usmerňovaču" ("delayed rectifier") I_K , ktorý sa skladá z troch rôznych komponentov: I_{K_r} , I_{K_s} a $I_{K_{ur}}$.

Väčšina známych antiarytmík triedy III (napr. dofetilid, E4031 a d-sotalol) blokuje prevažne alebo výhradne rýchlo sa aktivujúci draslíkový kanál I_{K_r} , ktorý je možné preukázať ako v bunkách ľudskej komory, tak v predsieni. Ukázalo sa však, že tieto zlúčeniny vykazujú pri nízkych alebo normálnych srdcových frekvenciách zvýšené proarytmické riziko, pričom sa pozorujú najmä arytmie označované ako "torsades de pointes" (D.M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B až 49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy"). Okrem tohto vysokého, zčasti smrteľného rizika pri nižších frekvenciách, sa u I_{K_r} -blokátorov zistil pokles účinnosti v podmienkach tachykardie, kedy je pôsobenie práve potrebné ("negative use-dependence").

Zatiaľ čo niektoré tieto nevýhody by snáď bolo možné prekonať pomocou blokátorov pomaly sa aktivujúcimi komponentami (I_{K_s}), nebola ich účinnosť doteraz preukázaná, pretože nie sú známe žiadne klinické štúdie s blokátormi I_{K_s} kanálov.

"Obzvlášť rýchlo" sa aktivujúce a veľmi pomaly sa inaktivujúce komponenty oneskoreného usmerňovača $I_{K_{ur}}$ (=ultrarýchlo sa aktivujúci oneskorený usmerňovač; ultra-rapidly activating delayed rectifier), ktorý zodpovedá kanálu $Kv1.5$, hrá počas trvania repolarizácie v ľudskej predsieni obzvlášť veľkú úlohu. Inhibí-

cia IK_{ur} draslíkového toku smerom von tak predstavuje v porovnaní s inhibíciou IK_r , prípadne IK_s , obzvlášť účinný spôsob predĺženia atriálneho akčného potenciálu, a tým ukončenie, prípadne zabránenie, atriálnych arytmií. Matematické modely ľudského akčného potenciálu ukazujú, že by pozitívny účinok blokády IK_{ur} mal byť obzvlášť výrazný práve za patologických podmienok chronickej atriálnej fibrilácie (M. Courtemanche, R.J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477 až 489: "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model").

Oproti IK_r a IK_s , ktoré sa vyskytujú tiež v ľudskej komore, síce IK_{ur} hrá významnú úlohu v ľudskej predsieni, avšak nie v komore. Vzhľadom na to je pri inhibícii toku IK_{ur} , oproti blokáde IK_r alebo IK_s , riziko proarytmického pôsobenia na komoru už dopredu vylúčené (Z. Wang a kol., Circ. Res. 73, 1993, 1061 až 1076).

Antiarytmiká, ktoré účinkujú prostredníctvom selektívnej blokády toku IK_{ur} , prípadne kanála $Kv1.5$, však doteraz nie sú na trhu dostupné. U mnohých farmaceutických účinných látok (napr. tedisamilu, bupivacainu alebo sertindolu) sa síce blokujúci účinok na kanál $Kv1.5$ opísal, tu však vždy blokáda $Kv1.5$ predstavuje len vedľajší účinok okrem iných hlavných účinkov týchto látok.

Dokumenty WO 98 04 521 a WO 99 37 607 opisujú aminoindány a aminonaftalény ako blokátory draslíkových kanálov, ktoré blokujú $Kv1.5$ -kanál. Tiež ako $Kv1.5$ -blokátory opisuje dokument WO 00 12 077 štruktúrne príbuzné aminochromány. V prihláške WO 99 62 891 sú opisované tiazolidinóny, ktoré tiež blokujú draslíkové kanály. Prihlášky WO 98 18 475 a WO 98 18 476 opisujú použitie rozličných pyridazinónov a fosfínoxidov ako antiarytmík, ktoré majú pôsobiť prostredníctvom blokády IK_{ur} . Rovnaké zlúčeniny sú však pôvodne opísané tiež ako imunosupresíva (WO 96 25 936). Všetky skôr uvedené prihlášky opisujú zlúčeniny,

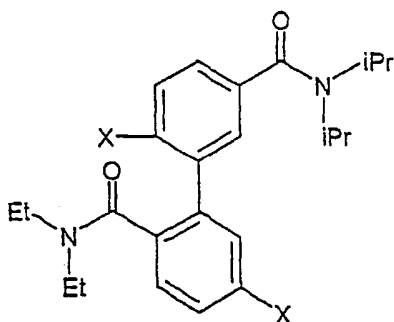
ktoré sú štruktúrne celkom odlišné od zlúčenín podľa predloženého vynálezu. O žiadnej zo zlúčenín zo skôr uvedených prihlášok nie sú známe žiadne klinické údaje.

Teraz sa prekvapujúco zistilo, že *orto-*, *meta*-substituované biarylové zlúčeniny opisované v rámci predloženého vynálezu sú silnými blokátormi ľudského Kv1.5-kanála. Preto ich je možné použiť ako nové antiarytmiká s obzvlášť výhodným bezpečnostným profilom. Zlúčeniny podľa vynálezu sú vhodné najmä na ošetrovanie supraventrikulárnych arytmií, napr. atriálnych fibrilácií a atriálnych flutterov.

Zlúčeniny je možné použiť na ukončenie vyskytujúcich sa atriálnych fibrilácií alebo atriálnych flutterov na opätovné získanie sínusového rytmu (kardioverzia). Okrem toho tieto látky znižujú náchylnosť k vzniku novej fibrilačnej príhody (udržanie sínusového rytmu, profylaxia).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu nie sú doteraz známe.

Niekoľko štruktúrne príbuzných zlúčenín, ktoré netvoria časť predloženého vynálezu, opisuje Synlett, 1994, 349 a Can. J. Chem. 2000, 905. Tu uvedené zlúčeniny A



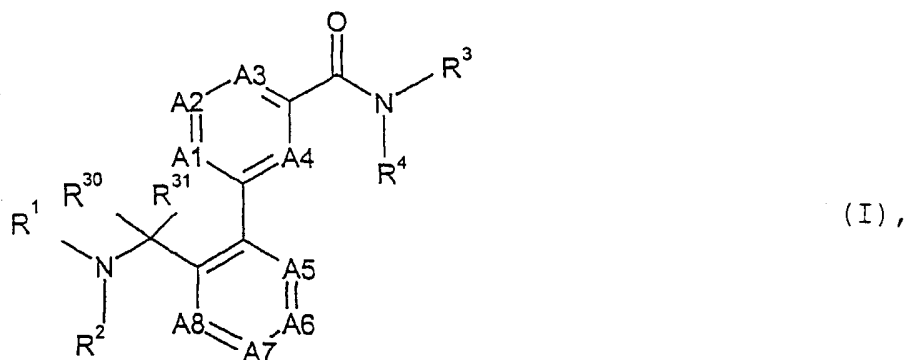
(A),

X = H alebo Metyl

obsahujú karboxamidovú skupinu v *orto*-polohe k druhému fenylovému kruhu a nie je u nich opísaná účinnosť v zmysle blokovania draslíkových kanálov.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka *orto*- a *meta*-substituovaných bis-arylových zlúčenín všeobecného vzorca I



v ktorom

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 a A^8 nezávisle jedna od druhej znamenajú atóm dusíka, skupinu CH alebo CR^5 , pričom aspoň štyri tieto skupiny znamenajú skupiny CH,

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} , $C(O)NR^{12}R^{13}$ alebo $C(S)NR^{12}R^{13}$;

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom x nemôže znamenať 0, ak R^{14} znamená skupinu OR^{15} alebo SO_2 -metylovú skupinu;

R^{14} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 alebo 11 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CH_2F , CHF_2 , OR^{15} , SO_2 -metylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo sku-

piny zahrňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{15} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 alebo fenylovú skupinu,

ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahrňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{13} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy alebo skupinu CF_3 ;

R^2 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy alebo skupinu CF_3 ;

R^3 znamená skupinu $\text{C}_y\text{H}_{2y}-\text{R}^{16}$;

y znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom y nemôže znamenať 0, ak R^{16} znamená skupinu OR^{17} alebo SO_2 -metylovú skupinu;

R^{16} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 alebo 11 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CH_2F , CHF_2 , OR^{17} , SO_2 -metylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami, pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{17} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylovú skupinu, pričom sú fenylová alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

alebo

R^3 znamená skupinu $\text{CHR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{18} znamená atóm vodíka alebo skupinu $\text{C}_2\text{H}_{2z}-\text{R}^{16}$, kde

R^{16} nadobúda významy uvedené skôr;

z znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{19} znamená skupinu COOH , CONH_2 , $\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, COOR^{22} alebo CH_2OH ;

R^{20} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2,

3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, skupinu $C_vH_{2v}-CF_3$ alebo C_wH_{2w} -fenylovú skupinu,

pričom je fenylový kruh nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamino skupiny;

v znamená 0, 1, 2 alebo 3;

w znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{21} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov;

R^{22} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov;

R^4 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov alebo skupinu CF_3 ;

alebo

R^3 a R^4 spolu znamenajú reťazec 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých môže byť jedna metylénová skupina nahradená skupinou $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(\text{metyl})-$ alebo $-N(\text{benzyl})$

R^5 znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, skupinu CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylovú skupinu, $CONH_2$, CO -metylovú skupinu, NH_2 , OH , alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylamino skupinu, pričom v prípade, ak význam skupiny CR^5 nadobúda viac skupín A^1 až A^8 , sú zvyšky R^5 definované nezávisle jeden od druhého;

R^{30} a R^{31} znamenajú nezávisle jeden od druhého atóm vodíka alebo

alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy;

alebo

R^{30} a R^{31} spolu znamenajú reťazec 2 metylénových skupín,

ako aj ich farmaceuticky prijateľných solí.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 a A^8 nezávisle jedna od druhej znamenajú atóm dusíka, skupinu CH alebo CR^5 , pričom aspoň štyri tieto skupiny znamenajú skupiny CH,

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} alebo $C(O)NR^{12}R^{13}$;

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom x nemôže znamenať 0, ak R^{14} znamená skupinu OR^{15} ;

R^{14} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , OR^{15} , fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COO-metylové skupiny, $CONH_2$, CO-metylové skupiny, NH_2 , OH, alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R¹⁵ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF₃ alebo fenylovú skupinu,

ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF₃, NO₂, CN, COO-metylové skupiny, CONH₂, CO-metylové skupiny, NH₂, OH, alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R¹³ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy alebo skupinu CF₃;

R² znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy alebo skupinu CF₃;

R³ znamená skupinu C_yH_{2y}-R¹⁶;

y znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom y nemôže znamenať 0, ak R¹⁶ znamená skupinu OR¹⁷ alebo SO₂-metylovú skupinu;

R¹⁶ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF₃, OR¹⁷, SO₂-metylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COO-metylové skupiny, CONH₂, CO-metylové sku-

piny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{17} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylovú skupinu,

pričom sú fenylová alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

alebo

R^3 znamená skupinu $\text{CHR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{18} znamená atóm vodíka alebo skupinu $\text{C}_2\text{H}_{2z}-\text{R}^{16}$, kde

R^{16} nadobúda významy uvedené skôr;

z znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{19} znamená skupinu CONH_2 , $\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, COOR^{22} alebo CH_2OH ;

R^{20} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, skupinu $\text{C}_v\text{H}_{2v}-\text{CF}_3$ alebo C_wH_{2w} -fenylovú skupinu,

pričom je fenylový kruh nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4

uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

v znamená 0, 1, 2 alebo 3;

w znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R²¹ znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov;

R²² znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov;

R⁴ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov alebo skupinu CF₃;

R⁵ znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, skupinu CF₃, NO₂, CN, COO-metylovú skupinu, CONH₂, CO-metylovú skupinu, NH₂, OH, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

R³⁰ a R³¹ znamenajú nezávisle jeden od druhého atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy;

alebo

R³⁰ a R³¹ spolu znamenajú reťazec 2 metylénových skupín,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ a A⁸ nezávisle jedna od druhej znamenajú atóm dusíka, skupinu CH alebo CR⁵, pričom najviac dve tieto skupiny A¹ až A⁸ znamenajú atómy dusíka a aspoň štyri tieto skupiny znamenajú skupiny CH.

Výhodné sú také zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ a A⁸ nezávisle jedna od druhej znamenajú

atóm dusíka, skupinu CH alebo CR^5 , pričom najviac jedna táto skupina znamená atóm dusíka a aspoň štyri tieto skupiny znamenajú skupiny CH,

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} alebo $C(O)NR^{12}R^{13}$;

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

R^{14} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{15} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 alebo fenylovú skupinu,

ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 ,

OH, alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{13} znamená atóm vodíka;

R^2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

R^3 znamená skupinu $CHR^{18}R^{19}$;

R^{18} znamená atóm vodíka alebo skupinu $C_2H_{2z}-R^{16}$, kde

R^{16} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 alebo 11 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CH_2F , CHF_2 , OR^{17} , SO_2 -metylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 , OH, alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

z znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{19} znamená skupinu $CONH_2$, $CONR^{20}R^{21}$, $COOR^{22}$ alebo CH_2OH ;

R^{20} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, skupinu $C_vH_{2v}-CF_3$ alebo C_wH_{2w} -fenylovú skupinu,

pričom je fenylový kruh nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej

atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhľikové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhľikové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamino skupiny;

v znamená 0, 1, 2 alebo 3;

w znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{21} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhľikových atómov;

R^{22} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhľikových atómov;

R^4 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 alebo 2 uhľikové atómy;

R^5 znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, skupinu CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylovú skupinu, $CONH_2$, CO -metylovú skupinu, NH_2 , OH , alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhľikové atómy, alkoxy skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhľikové atómy, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylamino skupinu;

R^{30} a R^{31} znamenajú nezávisle jeden od druhého atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Výhodné sú také zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 a A^8 nezávisle jedna od druhej znamenajú atóm dusíka, skupinu CH alebo CR^5 , pričom najviac jedna táto skupina znamená atóm dusíka a aspoň päť týchto skupín znamená skupiny CH ,

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} alebo $C(O)NR^{12}R^{13}$;

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

R^{14} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{13} znamená atóm vodíka;

R^2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

R^3 znamená skupinu $C_yH_{2y}-R^{16}$;

y znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom y nemôže znamenať 0, ak R^{16} znamená skupinu OR^{17} ;

R^{16} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , OR^{17} , SO_2 -metylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9

uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{17} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylovú skupinu,

pričom sú fenylová alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^4 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R^5 znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, skupinu CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylovú skupinu, CONH_2 , CO -metylovú skupinu, NH_2 , OH , alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

R^{30} a R^{31} znamenajú nezávisle jeden od druhého atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Výhodné sú najmä zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

A^4 znamená skupinu CH alebo atóm dusíka;

A^1 , A^2 , A^3 , A^5 , A^6 , A^7 a A^8 nezávisle jedna od druhej znamenajú CH alebo skupinu CR^5 , pričom aspoň päť týchto skupín znamená skupiny CH.

Obzvlášť výhodné sú najmä zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} alebo $C(O)NR^{12}R^{13}$;

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2 alebo 3,

R^{14} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu alebo pyridylovú skupinu,

pričom sú fenylová a pyridylová skupina nesubstituované alebo sú substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , OH, alkylové skupiny obsahujúce 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy alebo alkoxy skupiny obsahujúce 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R^{13} znamená atóm vodíka;

R^2 znamená atóm vodíka;

R^3 znamená skupinu $C_yH_{2y}-R^{16}$;

y znamená 0, 1 alebo 2,

R^{16} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlí-

kové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 5 alebo 6 uhli-
kových atómov, skupinu CF₃, fenylovú skupinu alebo pyridylo-
vú skupinu,

pričom sú fenylová a pyridylová skupina nesubstituované
alebo sú substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo
skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF₃,
alkylové skupiny obsahujúce 1, 2 alebo 3 uhľikové atómy
a alkoxy skupiny obsahujúce 1 alebo 2 uhľikové atómy;

R⁴ znamená atóm vodíka;

R⁵ znamená atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF₃, CN, COO-mety-
lovú skupinu, CONH₂, CO-metylovú skupinu, NH₂, OH, alkylovú
skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhľikové atómy alebo alkoxy-
skupinu obsahujúcu 1 alebo 2 uhľikové atómy;

R³⁰ a R³¹ znamenajú nezávisle jeden od druhého atóm vodíka alebo
metylovú skupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ešte výhodnejšie sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R¹ znamená skupinu C(O)OR⁹ alebo COR¹¹;

R⁹ a R¹¹ nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu
C_xH_{2x}-R¹⁴;

x znamená 0, 1, 2 alebo 3,

R¹⁴ znamená cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 5 alebo 6 uh-
líkových atómov alebo fenylovú skupinu,

pričom fenylová skupina je nesubstituovaná alebo je subs-
tituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny
zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy
jódu, skupiny CF₃, OCF₃, OH, alkylové skupiny obsahujúce 1,
2 alebo 3 uhľikové atómy alebo alkoxy skupiny obsahujúce 1
alebo 2 uhľikové atómy;

R² znamená atóm vodíka;

R³ znamená skupinu C_yH_{2y}-R¹⁶;

y znamená 0, 1 alebo 2,

R¹⁶ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 5 alebo 6 uhlíkových atómov, fenylovú skupinu alebo pyridylovú skupinu, pričom sú fenylová a pyridylová skupina nesubstituované alebo sú substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF₃, alkylové skupiny obsahujúce 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy a alkoxy skupiny obsahujúce 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R⁴ znamená atóm vodíka;

R⁵ znamená atóm fluóru, atóm chlóru, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy alebo alkoxy skupinu obsahujúcu 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R³⁰ a R³¹ znamenajú atómy vodíka;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Predložený vynález sa týka tiež prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I a ich použitia, najmä ako liečiv.

Zlúčeniny podľa vynálezu nie sú doteraz známe. Pôsobia na tzv. draslíkový kanál Kv1.5 a inhibujú draslíkový tok, označovaný ako "ultrarýchlo sa aktivujúci oneskorený usmerňovač" ("ultra-rapidly activating delayed rectifier"), v ľudskej srdcovej predsieni. Preto sú zlúčeniny obzvlášť vhodné ako nové antiarytmické účinné látky, najmä na liečenie a prevenciu predsieňových arytmií, napr. atriálnej fibrilácie alebo atriálneho flutteru.

Atriálne fibrilácie (AF) a atriálne fluttery sú najčastejšími pretrvávajúcimi srdcovými arytmiami. Výskyt sa zvyšuje so zvyšujúcim sa vekom a často vedie k fatálnym následkom, ako je napríklad mozgová mŕtvica. AF postihuje asi 1 milión Američanov

ročne a vedie každoročne k viac ako 80 000 prípadom mŕtvice v USA. V súčasnosti obvyklé antiarytmiká triedy I a III znižujú mieru opätovného výskytu AF, nachádzajú však kvôli svojim potenciálnym proarytmickým účinkom len obmedzené použitie. Preto existuje vysoká lekárska potreba vývoja lepších liečiv na ošetrovanie atriálnych arytmií (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 až 1106; "Newer developments in the management of atrial fibrillation").

Ukázalo sa, že príčinou väčšiny supraventrikulárnych arytmií sú tzv. "reentry" vzruchovej vlny. Tieto reentry sa vyskytujú potom, keď srdcové tkanivo vykazuje pomalú vodivosť a súčasne veľmi krátku refraktérnu periódu. Predĺženie refraktérneho času myokardu prostredníctvom predĺženia akčného potenciálu je uznávaným mechanizmom, ako ukončiť arytmiu, prípadne zabrániť ich výskytu (T.J. Colatsky a kol., Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 až 140; "Potassium channels as target for antiarrhythmic drug action"). Dĺžka akčného potenciálu je určovaná predovšetkým veľkosťou repolarizačných K^+ -tokov, ktoré vytekajú z bunky cez rôzne K^+ -kanály. Obzvlášť veľký význam sa pri tom pripisuje tzv. "oneskorenému usmerňovaču" ("delayed rectifier") I_K , ktorý sa skladá z troch rôznych komponentov: I_{Kr} , I_{Ks} a I_{Kur} .

Väčšina známych antiarytmík triedy III (napr. dofetilid, E4031 a d-sotalol) blokuje prevažne alebo výhradne rýchlo sa aktivujúci draslíkový kanál I_{Kr} , ktorý je možné preukázať ako v bunkách ľudskej komory, tak v predsieni. Ukázalo sa však, že tieto zlúčeniny vykazujú pri nízkych alebo normálnych srdcových frekvenciách zvýšené proarytmické riziko, pričom sa pozorujú najmä arytmiu označovanú ako "torsades de pointes" (D.M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B až 49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy"). Okrem tohto vysokého, z časti smrteľného rizika pri nižších frekvenciách, sa u I_{Kr} -blokátorov zistil pokles účinnosti za podmienok tachykardie, za ktorých je pôsobenie práve potrebné ("negative use-dependence").

Zatiaľ čo niektoré tieto nevýhody by snád' bolo možné prekonať pomocou blokátorov pomaly sa aktivujúcimi komponentami (IK_s), nebola ich účinnosť doteraz preukázaná, pretože nie sú známe žiadne klinické štúdie s blokátormi IK_s kanálov.

"Obzvlášť rýchlo" sa aktivujúce a veľmi pomaly sa inaktivujúce komponenty oneskoreného usmerňovača IK_{ur} (=ultrarýchlo sa aktivujúci oneskorený usmerňovač; ultra-rapidly activating delayed rectifier), ktorý zodpovedá kanálu $Kv1.5$, hrá počas trvania repolarizácie v ľudskej predsieni obzvlášť veľkú úlohu. Inhibícia IK_{ur} draslíkového toku smerom von tak predstavuje v porovnaní s inhibíciou IK_r , prípadne IK_s , obzvlášť účinný spôsob predĺženia atriálneho akčného potenciálu, a tým ukončenie, prípadne zabránenie, atriálnych arytmií. Matematické modely ľudskeho akčného potenciálu ukazujú, že by pozitívny účinok blokády IK_{ur} mal byť obzvlášť výrazný práve za patologických podmienok chronickej atriálnej fibrilácie (M. Courtemanche, R.J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477 až 489: "Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model").

Oproti IK_r a IK_s , ktoré sa vyskytujú tiež v ľudskej komore, síce IK_{ur} hrá významnú úlohu v ľudskej predsieni, avšak nie v komore. Vzhľadom na to je pri inhibícii toku IK_{ur} , oproti blokáde IK_r alebo IK_s , riziko proarytmického pôsobenia na komoru už dopredu vylúčené (Z. Wang a kol., Circ. Res. 73, 1993, 1061 až 1076).

Antiarytmiká, ktoré účinkujú prostredníctvom selektívnej blokády toku IK_{ur} , prípadne kanála $Kv1.5$, však doteraz nie sú na trhu dostupné. U mnohých farmaceutických účinných látok (napr. tedisamilu, bupivacainu alebo sertindolu) je síce blokujúci účinok na kanál $Kv1.5$ opísaný, tu však vždy blokáda $Kv1.5$ predstavuje len vedľajší účinok okrem iných hlavných účinkov týchto látok.

Dokumenty WO 98 04 521 a WO 99 37 607 opisujú aminoindány

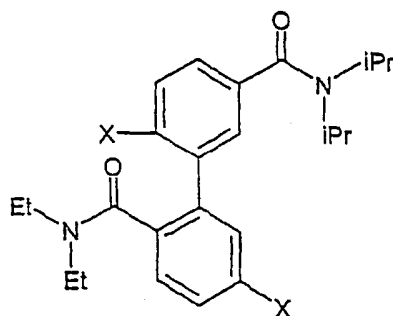
a aminonaftalény ako blokátory draslíkových kanálov, ktoré blokujú Kv1.5-kanál. Tiež ako Kv1.5-blokátory opisuje dokument WO 00 12 077 štruktúrne príbuzné aminochromány. V prihláške WO 99 62 891 sú opisované tiazolidinóny, ktoré tiež blokujú draslíkové kanály. Prihlášky WO 98 18 475 a WO 98 18 476 opisujú použitie rozličných pyridazinónov a fosfínoxidov ako antiarytmik, ktoré majú pôsobiť prostredníctvom blokády IK_{ur} . Rovnaké zlúčeniny sú však pôvodne opísané tiež ako imunosupresíva (WO 96 25 936). Všetky skôr uvedené prihlášky opisujú zlúčeniny, ktoré sú štruktúrne celkom odlišné od zlúčenín podľa predloženého vynálezu. O žiadnej zo zlúčenín zo skôr uvedených prihlášok nie sú známe žiadne klinické údaje.

Teraz sa prekvapujúco zistilo, že *orto-*, *meta*-substituované biarylové zlúčeniny opisované v rámci predloženého vynálezu sú silnými blokátormi ľudského Kv1.5-kanála. Preto ich je možné použiť ako nové antiarytmiká s obzvlášť výhodným bezpečnostným profilom. Zlúčeniny podľa vynálezu sú vhodné najmä na ošetrovanie supraventrikulárnych arytmií, napr. atriálnych fibrilácií a atriálnych flutterov.

Zlúčeniny je možné použiť na ukončenie vyskytujúcich sa atriálnych fibrilácií alebo atriálnych flutterov na opätovné získanie sínusového rytmu (kardioverzia). Okrem toho tieto látky znižujú náchylnosť k vzniku novej fibrilačnej príhody (udržanie sínusového rytmu, profylaxia).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu nie sú doteraz známe.

Niekoľko štruktúrne príbuzných zlúčenín, ktoré netvoria časť predloženého vynálezu, opisuje Synlett, 1994, 349 a Can. J. Chem. 2000, 905. Tu uvedené zlúčeniny A



(A),

X = H alebo Metyl

obsahujú karboxamidovú skupinu v *orto*-polohe k druhému fenylovému kruhu a nie je u nich opísaná účinnosť v zmysle blokovania draslíkových kanálov.

V rámci vynálezu môžu byť alkylové skupiny a alkylénové skupiny priame alebo rozvetvené. Toto platí tiež pre alkylénové skupiny všeobecných vzorcov C_xH_{2x} , C_yH_{2y} , C_zH_{2z} , C_vH_{2v} a C_wH_{2w} . Alkylové skupiny a alkylénové skupiny môžu byť priame alebo rozvetvené tiež, ak sú substituované alebo sú obsiahnuté v iných skupinách, napríklad v alkoxy skupine alebo fluórovanej alkylovej skupine. Príklady alkylových skupín sú metylová, etylová, *n*-propylová, izopropylová, *n*-butylová, izobutylová, *sec*-butylová, *terc*-butylová, *n*-pentylová, izopentylová, neopentylová, *n*-hexylová, 3,3-dimetylbutylová, heptylová, oktylová, nonylová, decylová, undecylová, dodecylová, tridecylová, tetradecylová, penta-decylová, hexadecylová, heptadecylová, oktadecylová, nonadecylová, eikosylová skupina. Od týchto skupín odvodené dvojväzbové skupiny, napr. metylénová, 1,1-etylénová, 1,2-etylénová, 1,1-propylénová, 1,2-propylénová, 2,2-propylénová, 1,3-propylénová, 1,1-butylénová, 1,4-butylénová, 1,5-pentylénová, 2,2-dimetyl-1,3-propylénová, 1,6-hexylénová skupina atď., sú príkladmi alkylénových zvyškov.

Cykloalkylové skupiny môžu byť tiež rozvetvené. Príkladmi cykloalkylových skupín obsahujúcich 3 až 11 uhlíkových atómov sú cyklopropylová, cyklobutylová, 1-metylcyklopropylová, 2-metylcyklopropylová, cyklopentylová, 2-metylcyklobutylová, 3-metylcyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, 2-metylcyklohexy-

lová, 3-metylcyklohexylová, 4-metylcyklohexylová, metylová, cykloheptylová, cyklooktylová skupina atď..

Heteroaromatickými skupinami obsahujúcimi dusík a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov sú najmä 1-, 2-, 3-pyrolylová, 1-, 2-, 4- alebo 5-imidazolylová, 1-, 3-, 4- alebo 5-pyrazolylová, 1,2,3-triazol-1-, -4- alebo 5-ylová, 1,2,4-triazol-1-, -3- alebo 5-ylová, 1- alebo 5-tetrazolylová, 2-, 4- alebo 5-oxazolylová, 3-, 4- alebo 5-izoxazolylová, 1,2,3-oxadiazol-4- alebo 5-ylová, 1,2,4-oxadiazol-3- alebo 5-ylová, 1,3,4-oxadiazol-2-ylová alebo 5-ylová, 2-, 4- alebo 5-tiazolylová, 3-, 4- alebo 5-izotiazolylová, 1,3,4-tiadiazol-2- alebo -5-ylová, 1,2,4-tiadiazol-3- alebo -5-ylová, 1,2,3-tiadiazol-4- alebo 5-ylová, 2-, 3- alebo 4-pyridylová, 2-, 4-, 5- alebo 6-pyrimidinylová, 3- alebo 4-pyridazinylová, pyrazinylová, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-indolylová, 1-, 2-, 4- alebo 5-benzimidazolylová, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-indazolylová, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinolylová, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-izochinolylová, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinazolinyllová, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-cinolinyllová, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinoxalinylová, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-ftalazinylová skupina. Ďalej sú zahrnuté zodpovedajúce N-oxidy týchto zlúčenín, teda napríklad 1-oxy-2-, 3- alebo 4-pyridylová skupina.

Obzvlášť výhodné sú heterocykly obsahujúce dusík, pyrolylová, imidazolylová, chinolylová, pyrazolylová, pyridylová, pyrazinylová, pyrimidinylová a pyridazinylová skupina.

Pyridylová skupina znamená 2-, 3- a tiež 4-pyridylovú skupinu. Tienylová skupina znamená 2- a tiež 3-tienylovú skupinu. Furylová skupina znamená 2- a tiež 3-furylovú skupinu.

Monosubstituované fenylové skupiny môžu byť substituované v polohe 2-, 3- alebo 4-, disubstituované v polohe 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-, trisubstituované v polohe 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- alebo 3,4,5-. Zodpovedajúce platí logicky analogicky tiež pre heteroaromatické skupiny obsahujúce

dusík, tiofénovú skupinu alebo furylovú skupinu. Pri dvojitej prípadne trojitej substitúcii jednej skupiny môžu byť substituenty rovnaké alebo rôzne.

Ak R^3 a R^4 spolu znamenajú reťazec 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých môže byť jedna metylénová skupina nahradená skupinou -O-, -S-, -NH- atď., potom tieto skupiny spolu s atómom dusíka všeobecného vzorca I tvoria päť- alebo šesťčlenný heterocyklus obsahujúci dusík, ako napr. pyrrolidín, piperidín, morfolín, tiomorfolín atď..

Ak zlúčeniny všeobecného vzorca obsahujú jednu alebo viac kyslých alebo zásaditých skupín, prípadne jeden alebo viac zásaditých heterocyklov, tak do predmetu vynálezu patria tiež zodpovedajúce fyziologicky alebo toxikologicky prijateľné soli, najmä farmaceuticky použiteľné soli. Tak je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré nesú kyslé skupiny, napr. jednu alebo viac skupín COOH, použiť napríklad ako soli alkalických kovov, výhodne soli sodné alebo draselné, alebo ako soli kovov alkalických zemín, napr. vápenaté alebo horečnaté soli, alebo ako amóniové soli, napr. ako soli s amoniakom alebo organickými amínmi alebo aminokyselinami. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré nesú jednu alebo viac zásaditých, to znamená protónovateľných, skupín alebo obsahujú jeden alebo viac zásaditých heterocyklických kruhov, je možné tiež použiť vo forme ich fyziologicky prijateľnej adičnej soli s kyselinou s anorganickými alebo organickými kyselinami, napríklad ako hydrochloridy, fosfáty, sulfáty, metán-sulfonáty, acetáty, laktáty, maleáty, fumaráty, maláty, glukonáty atď.. Ak zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujú v molekule súčasne kyslé a zásadité skupiny, tak k uvedeným solným formám podľa vynálezu patria tiež vnútorné soli, tzv. betaíny. Soli je možné zo zlúčenín všeobecného vzorca I získať bežnými spôsobmi, napríklad reakciou s kyselinou, prípadne zásadou, v rozpúšťadle alebo dispergačnom činidle, alebo tiež výmenou aniónov z iných solí.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu pri zodpovedajúcej substitúcii existovať v stereoizomérnych formách. Ak zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujú jedno alebo viac centier asymetrie, tak tieto môžu nezávisle od seba vykazovať konfiguráciu *S* alebo konfiguráciu *R*. Do rámca predloženého vynálezu patria všetky možné stereoizoméry, napr. enantioméry alebo diastereoméry a zmesi dvoch alebo viacerých stereoizomérnych foriem, napr. enantiomérov a/alebo diastereomérov, v ľubovoľných pomeroch. Enantioméry patria do rámca predloženého vynálezu tiež v enantiomérne čistej forme, taktiež ako ľavotočivé a tiež ako pravotočivé antipódy, a tiež vo forme zmesí oboch enantiomérov v rozličných pomeroch alebo vo forme racemátov. Jednotlivé stereoizoméry je možné pripraviť požadovaným spôsobom separáciou zmesi bežnými spôsobmi alebo napr. stereoselektívnou syntézou. Pri existencii pohyblivých atómov vodíka zahŕňa predložený vynález tiež všetky tautomérne formy zlúčenín všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné pripraviť rôznymi chemickými spôsobmi, ktoré tiež patria do rámca predloženého vynálezu. Niekoľko typických ciest je znázornených ďalej pomocou reakčných sekvencií označených ako schémy 1 až 4. Symboly A^1 až A^8 , ako aj skupiny R^1 až R^4 , R^{30} a R^{31} , nadobúdajú vždy skôr uvedené významy, ak nie je ďalej uvedené inak.

Tak je možné napríklad zlúčeninu všeobecného vzorca I získať podľa schémy 1 (metóda A) alebo schémy 2 (metóda B).

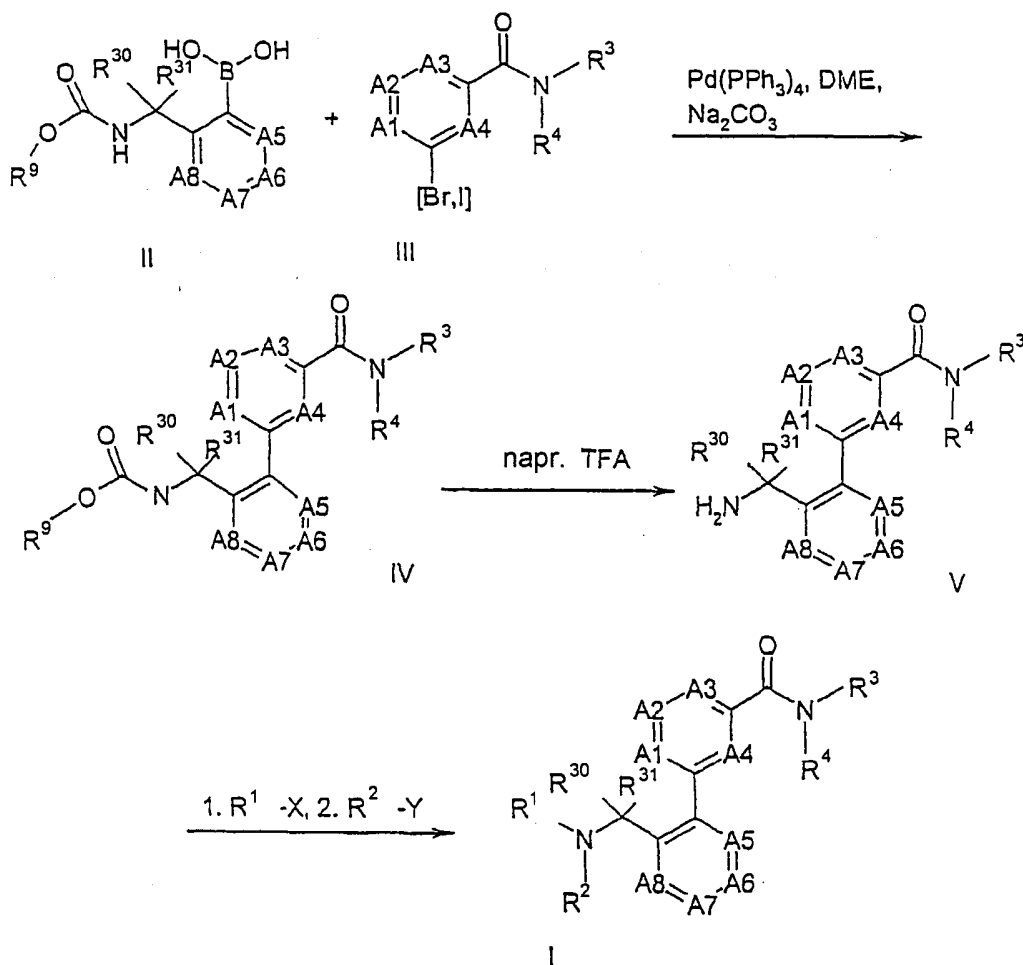


Schéma 1

Bisaryly všeobecného vzorca IV je možné získať paládiom katalyzovaným Suzukiho kaplingom (ktorý je možné uskutočňovať napr. v prítomnosti $\text{Pd}[(\text{PPh})_3]_4$ ako katalyzátora, uhličitanu sodného ako zásady a 1,2-dimetoxyetánu ako rozpúšťadla) aromatického halogenidu všeobecného vzorca III s aromatickou kyselinou boritou všeobecného vzorca II. Ak R^9 predstavuje ľahko odštiepiteľnú skupinu, ako napr. *terc*-butylovú alebo benzylovú skupinu, je možné získať zlúčeniny všeobecného vzorca V, ktoré je potom možné previesť reakciou so zlúčeninou $\text{R}^1\text{-X}$ a/alebo $\text{R}^2\text{-Y}$ na zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Reakcie zlúčenín všeobecného vzorca V so zlúčeninami všeobecného vzorca $\text{R}^1\text{-X}$ zodpovedajú známej premene amínu na karboxamidový, sulfónamidový, karbamátový, močovínový alebo tiomočovínový derivát. Skupina X pritom predstavuje vhodnú nukleofúgnu

odstupujúcu skupinu, ako napr. atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, imidazolylovú skupinu, O-sukcínimidovú skupinu atď..

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$, teda karbamátov, sa použijú napr. zlúčeniny všeobecného vzorca R^1-X , v ktorých X znamená atóm chlóru alebo O-sukcínimidovú skupinu, teda chlórformiáty alebo sukcinimidokarbonáty.

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých R^1 znamená skupinu SO_2R^{10} , teda sulfónamidov, sa spravidla použijú zlúčeniny všeobecného vzorca R^1-X , v ktorých X znamená atóm chlóru, teda chloridy sulfónových kyselín.

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých R^1 znamená skupinu COR^{11} , teda karboxamidov, sa použijú napr. zlúčeniny všeobecného vzorca R^1-X , v ktorých X znamená atóm chlóru, imidazolylovú skupinu alebo acetoxyskupinu, teda chloridy karboxylových kyselín, imidazolidy karboxylových kyselín alebo zmiešané anhydridy. Je možné však použiť voľné kyseliny všeobecného vzorca R^1-OH v prítomnosti vhodného kondenzačného činidla, ako sú karbodiimidy alebo TFFH.

Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých R^1 znamená skupinu $CONR^{12}R^{13}$ alebo $C(S)NR^{12}R^{13}$, teda močovín alebo tiomčovín, je možné namiesto zlúčenín všeobecného vzorca R^1-X použiť tiež zlúčeniny všeobecného vzorca $R^{12}N(=C=O)$, prípadne $R^{12}N(=C=S)$, teda izokyanáty alebo tioizokyanáty.

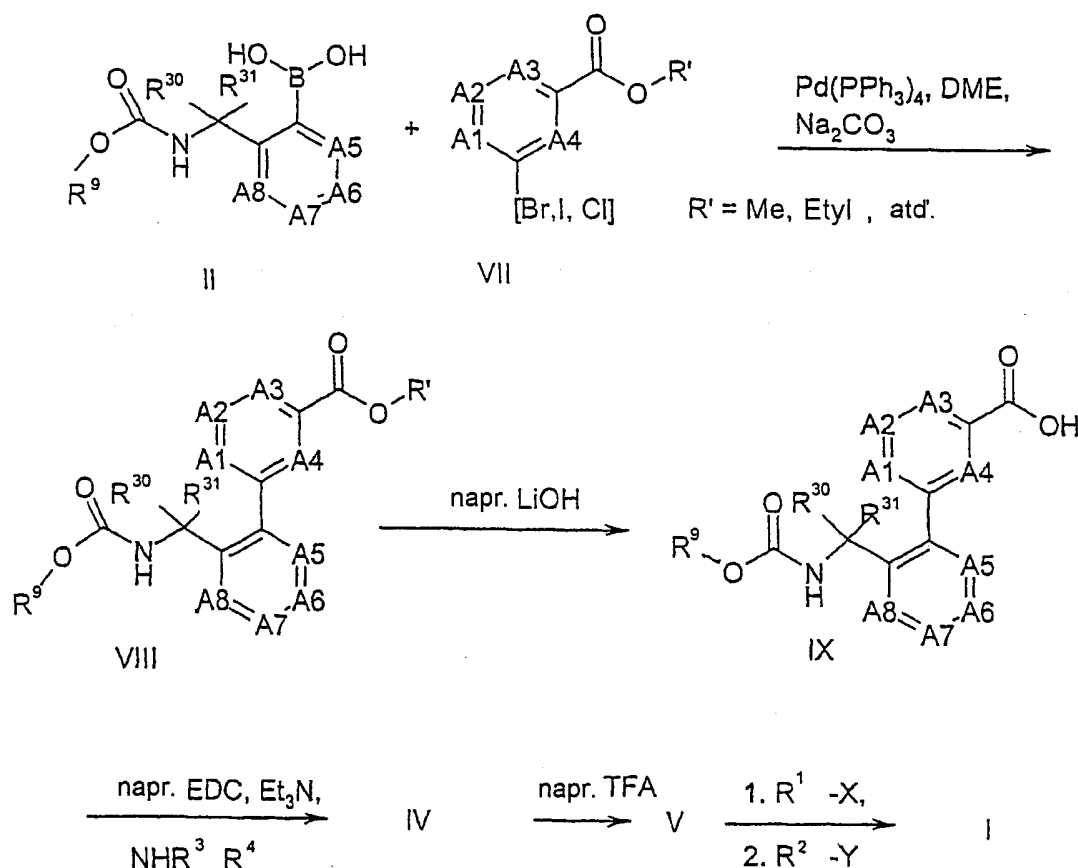


Schéma 2

Bisaryly všeobecného vzorca VII je možné získať paládiom katalyzovaným Suzukiho kaplingom aromatického bromidu, jodidu alebo chloridu všeobecného vzorca VII s aromatickou kyselinou boritou všeobecného vzorca II (schéma 2). Hydrolýzou esteru napr. LiOH sa získajú voľné kyseliny všeobecného vzorca IX, ktoré je možné kaplingom s amínmi NHR^3R^4 previesť na bisaryly všeobecného vzorca IV. Tak ako v schéme 1 vznikajú odštiepením labilnej skupiny R^9 zlúčeniny všeobecného vzorca V, ktoré je možné ďalej previesť na zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Skôr uvedené reakcie zlúčenín všeobecného vzorca IX s amínmi všeobecného vzorca NHR^3R^4 zodpovedajú známej premene karboxylovej kyseliny na karboxamid. Na uskutočnenie týchto reakcií je v literatúre opísaných veľa spôsobov. Obzvlášť výhodne je ich možné uskutočňovať pomocou aktivácie karboxylovej kyseliny, napr. di-cyklohexylkarbodiimidom (DCC) alebo N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-

-etylkarbodiimidhydrochloridom (EDC) prípadne s prídavkom hydroxybenzotriazolu (HOBT) alebo dimetylamínopyrimidínu (DMAP). Je možné však tiež najskôr známymi spôsobmi syntetizovať reaktívne deriváty kyselín, napr. chloridy kyselín reakciou karboxylových kyselín všeobecného vzorca IX alebo s anorganickými halogenidmi kyselín, ako napr. SOCl_2 , alebo imidazolidmi kyselín reakciou s karbonyldiimidazolom, ktoré sa potom následne, prípadne s prídavkom pomocnej zásady, podrobia reakcii s amínmi všeobecného vzorca NHR^3R^4 .

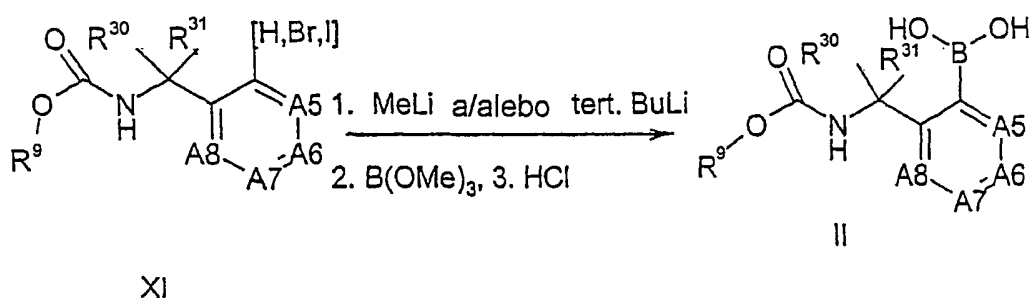


Schéma 3

Aromatické kyseliny borité všeobecného vzorca II potrebné v metódach A a B je možné syntetizovať z aromatických zlúčenín alebo aromatických halogenidov všeobecného vzorca XI ortolitiáciou, prípadne výmenou halogén-kov, nasledovanej reakciou s trimylesterom kyseliny boritej (alebo iným triesterom kyseliny boritej) a následnou kyslou hydrolyzou.

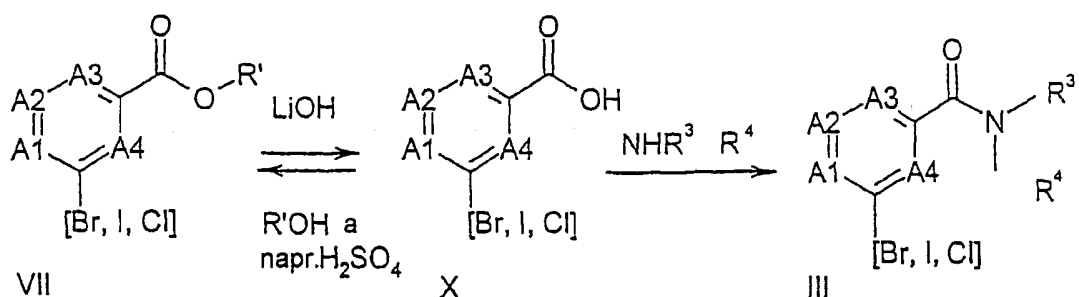


Schéma 4

Halogenidy všeobecného vzorca VII použité v metóde B je možné syntetizovať spôsobmi známymi z literatúry, prípadne ľahko

získať bežnými esterifikačnými spôsobmi z kyselín všeobecného vzorca X známych z literatúry. Aromatické orto-halogénamidy všeobecného vzorca III použité v metóde A je možné získať podľa schémy 4 z esterov všeobecného vzorca VII po hydrolýze na kyseliny všeobecného vzorca X kaplingom s amínmi NHR^3R^4 . Vytvorenie amidovej väzby je možné dosiahnuť skôr opísanými spôsobmi pre reakciu zlúčenín všeobecného vzorca IX na IV.

Pri všetkých spôsoboch môže byť vhodné v určitých reakčných stupňoch dočasne chrániť funkčné skupiny v molekule. Tieto spôsoby ochrany skupín sú pre odborníka bežné. Výber ochrannej skupiny pre skupiny, ktoré prichádzajú do úvahy a spôsoby jej zavedenia a odštiepenia sú opísané v literatúre a je možné ich prípadne bez ťažkostí prispôbiť konkrétnemu prípadu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu a ich fyziologicky prijateľné soli je možné použiť u živočícha, výhodne cicavca, a najmä u človeka, ako liečivo samotné, vo vzájomných zmesiach alebo vo forme farmaceutických prostriedkov. Predmetom predloženého vynálezu sú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli na použitie ako liečiv, ich použitie pri liečení a prevencii uvedených chorobných stavov a ich použitie na prípravu liečiv pre tento účel a liečiv s blokujúcim účinkom na K^+ kanály. Ďalej sú predmetom predloženého vynálezu farmaceutické prostriedky, ktoré ako účinnú zložku obsahujú účinnú dávku aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo jednej jej fyziologicky prijateľnej soli okrem bežných, farmaceuticky prijateľných nosných a pomocných látok. Farmaceutické prostriedky obsahujú obvykle 0,1 až 90 hmotnostných percent zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí. Farmaceutické prostriedky je možné pripraviť známym spôsobom. Pričom sa zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli spolu s jednou alebo viacerými pevnými alebo kvapalnými galenickými nosnými látkami a/alebo pomocnými látkami, a ak je to žiaduce, v kombinácii s inými liečivými účinnými látkami, vpravlia do vhodnej podávacej

formy, prípadne dávkovacej formy, ktoré sa potom môžu použiť ako liečivá v humánnej medicíne alebo veterinárnej medicíne.

Liečivá, ktoré obsahujú zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli, je možné aplikovať orálne, parenterálne, napr. intravenózne, rektálne, inhalačne alebo topicky, pričom výhodná aplikácia je závislá od konkrétneho prípadu, napr. od aktuálneho obrazu liečeného ochorenia.

Pomocné látky, ktoré sú vhodné na požadovanú formu liečiva, sú odborníkovi známe na základe jeho znalostí z odboru. Okrem rozpúšťadiel, gelatinizačných činidiel, čapíkových základov, tabletových pomocných látok a iných nosičov účinných látok je možné napríklad použiť antioxidanty, dispergačné činidlá, emulgačné činidlá, odpeňovače, činidlá upravujúce chuť, konzervačné prostriedky, solubilizačné činidlá, prostriedky na dosiahnutie depotného účinku, pufrovacie látky alebo farbivá.

Na dosiahnutie výhodného terapeutického pôsobenia je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I kombinovať tiež s inými liečivými účinnými látkami. Tak sú pri liečení srdcovocievnych ochorení možné výhodné kombinácie s látkami s účinkami na srdce a krvný obeh. Ako výhodní kombinační partneri pre srdcovocievne ochorenia prichádzajú do úvahy napríklad, iné antiarytmiká, teda antiarytmiká triedy I, II alebo III, ako napríklad blokátory kanálov IK_s alebo IK_r , napr. dofetilid, alebo ďalej látky znižujúce krvný tlak, ako ACE inhibítory (napríklad enalapril, captopril, ramipril), antagonisty angiotenzínu, aktivátory K^+ -kanálov, ako aj blokátory α a β receptorov, avšak tiež sympatomimeticky a adrenergne pôsobiace zlúčeniny, ako aj inhibítory Na^+/H^+ -výmeny, antagonisty vápnikových kanálov, inhibítory fosfodiesterázy a iné pozitívne inotropne pôsobiace látky, ako napr. digitalisové glykozidy alebo diuretiká.

Pre orálnu aplikačnú formu sa účinné zlúčeniny zmiešajú

s prísadami pre tento účel vhodnými, ako sú nosné látky, stabilizátory alebo inertné riedidlá, a bežnými spôsobmi sa vpravujú do vhodných podávacích foriem, ako sú tablety, dražé, kapsuly, vodné, alkoholické alebo olejové roztoky. Ako inertné nosiče je možné použiť napr. arabskú gumu, magnézium, uhličitan horečnatý, fosforečnan draselný, laktózu, glukózu alebo škroby, najmä kukuričný škrob. Pritom sa môže prípravok vyskytovať ako suchý granulát, tak aj ako vlhký granulát. Ako olejové nosné látky alebo ako rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad rastlinné alebo živočíšne oleje, ako je slnečnicový olej alebo rybí tuk. Ako rozpúšťadlá pre vodné alebo alkoholové roztoky prichádzajú do úvahy napr. voda, etanol alebo cukrové roztoky, alebo ich zmesi. Ďalšími pomocnými látkami, tiež pre iné aplikačné formy, sú napr. polyetylén glykoly a polypropylén glykoly.

Pre subkutánnu alebo intravenóznú aplikáciu sa účinné látky, prípadne s látkami vhodnými pre tento účel, ako sú solubilizačné činidlá, emulgačné činidlá alebo ďalšie pomocné látky, vpravujú do roztoku, suspenzie alebo emulzie. Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli je možné tiež lyofilizovať a získané lyofilizáty je možné použiť napr. na prípravu injekčných alebo infúzných preparátov. Ako rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napr. voda, fyziologický roztok chloridu sodného alebo alkoholu, napr. etanol, propanol, glycerín, okrem toho tiež cukrové roztoky, ako sú roztoky glukózy alebo manitolu, alebo tiež zmesi rôznych uvedených rozpúšťadiel.

Ako farmaceutické prípravky na podávanie vo forme aerosólu alebo spreja sú vhodné napr. roztoky, suspenzie alebo emulzie účinnej látky všeobecného vzorca I alebo jej fyziologicky prijateľné soli vo farmaceuticky prijateľnom rozpúšťadle, ako je najmä etanol alebo voda, alebo v zmesi takých rozpúšťadiel. Prípravok môže podľa potreby tiež obsahovať ešte iné farmaceutické pomocné látky, ako sú tenzidy, emulgačné činidlá a stabilizátory, ako aj hnací plyn. Taký prípravok obsahuje obvykle účinnú látku v koncentrácii asi od 0,1 do 10, najmä asi od 0,3 do 3

hmotnostných percent.

Dávkovanie podávanej účinnej látky všeobecného vzorca I, prípadne jej fyziologicky prijateľnej soli, závisí od konkrétneho prípadu a upraví sa, ako je obvyklé, pre optimálne pôsobenie v aktuálnom konkrétnom prípade. Tak samozrejme závisí od toho ako často sa podáva a od sily účinku a času trvania účinku zlúčenín práve používaných na terapiu, avšak tiež od druhu a závažnosti ošetrovaného ochorenia, ako aj pohlavia, veku, hmotnosti a individuálnej citlivosti ošetrovaného človeka alebo zvierata a od toho, či sa lieči akútne alebo preventívne. Obvykle predstavuje denná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca I pri podávaní pacientovi s hmotnosťou asi 75 kg 0,001 mg/kg telesnej hmotnosti až 100 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodne 0,01 mg/kg telesnej hmotnosti až 20 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávku je možné podávať vo forme jednej jednotlivéj dávky alebo je ju možné rozdeliť na viac, napr. dve, tri alebo štyri jednotlivé dávky. Najmä pri liečení akútnych prípadov porúch srdcového rytmu, napríklad na jednotke intenzívnej starostlivosti, môže byť výhodné tiež parenterálne podanie prostredníctvom injekcie alebo infúzie, napr. intravenózne dlhšie trvajúcej infúzie.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Zoznam skratiek

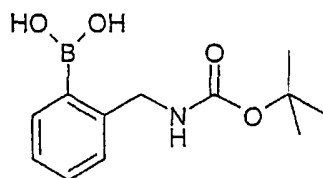
Boc	terc-butyloxykarbonylová skupina
DMAP	4-dimetylamínopyridín
DCC	dicyklohexylkarbodiimid
DIPEA	N-etyldiizopropylamín
DME	1,2-dimetoxyetán
EDC	N-(3-dimetylamínopropyl)-N'-etyl-karbodiimidhydrochlorid
eq.	molárny ekvivalent

HOBt	1-hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol
Me	metylová skupina
MeLi	metyllítium (v hexáne)
BuLi	butyllítium (v pentáne)
RT	izbová teplota
RP-HPLC	chromatografia s vysokou rozlišovacou schopnosťou s reverznou fázou
THF	tetrahydrofurán
TFFH	tetrametylfluóramidíniumhexafluórfosfát
TFA	trifluóracetát

Syntéza kyselín boritých všeobecného vzorca II

Kyseliny borité sa syntetizujú podľa schémy 3 - ich syntézu ilustruje viac príkladov:

Kyselina 2-(*tert*-butoxykarbonylaminometyl)fenylboritá
(zlučénina 1)

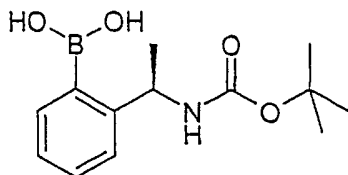


N-Boc-2-brómbenzylamín (5,72 g, 20 mmol) sa pod argónovou atmosférou rozpustí v THF, ochladí na -78°C , zmieša s 13,75 ml MeLi (1,6M v hexáne, 22 mmol), po 1 hodine sa zmieša s 28 ml (1,5M v pentáne, 42 mmol) *tert*-BuLi a po ďalšej hodine sa pri -78°C pridá trimetylester kyseliny boritej (9,0 ml, 80 mmol). Po zohriatí na izbovú teplotu sa zmes zmieša so zriedenou kyselinou chlorovodíkovou až do pH 6, extrahuje sa dichlórmetánom, organická fáza sa premyje nasýteným roztokom NaCl a suší. Získa sa 5,1 g (100%) svetložltej pevnej peny.

MS (FAB, vzorka zmiešaná s glycerínom): $m/z = 308$ ($M + 57$), 252

(M + 1).

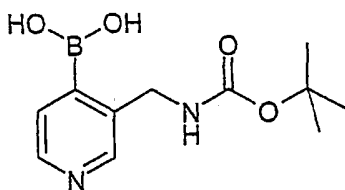
Kyselina (R)-2-(1-*tert*-butoxykarbonylaminoetyl)fenylboritá
(zlúčenina 2)



2,2 g (10 mmol) N-Boc-(R)-fenetylamínu sa rozpustí v 50 ml vody, bez THF, ochladí na -78°C a po kvapkách sa zmieša so 14 ml (1,6M roztok v pentáne, 21 mmol) *tert*-butyllítia. V priebehu 2 hodín sa zmes zohreje na -20°C , následne sa pridá 4,5 ml (40 mmol) trimetylesteru kyseliny boritej a zmes sa zohreje na izbovú teplotu. Roztok sa ochladí na 0°C , 10% HCl sa okyslí až na pH 6, vodná fáza sa extrahuje dichlórmetánom, spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom NaCl, sušia a koncentrujú. Získa sa 2,0 g (75%) svetložltej pevnej peny, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

MS (FAB, vzorka zmiešaná s glycerínom): $m/z = 322$ (M + 57), 266 (M + 1).

Kyselina 3-(*tert*-butoxykarbonylaminometyl)pyridín-4-boritá
(zlúčenina 3)



5,5 g (26,4 mmol) N-Boc-3-aminometylpyridínu sa rozpustí v THF, ochladí na -78°C , zmieša s 37 ml *tert*-BuLi (1,5M v pentáne, 55,5 mmol) a tmavozelená zmes sa pomaly zohreje až na -20°C . Po pridání trimetylesteru kyseliny boritej (12 ml, 105,6 mmol) sa zmes zohreje na izbovú teplotu a mieša sa cez noc. Po pridání zriedenej kyseliny chlorovodíkovej až do pH 6 sa roztok kon-

centruje na rotačnej odparke a extrahuje zmesou chloroform/izopropanol (3/1). Organická fáza sa suší a koncentruje. Získa sa 4,3 g (65%) oranžovej pevnej látky, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

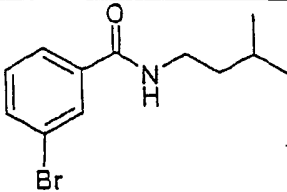
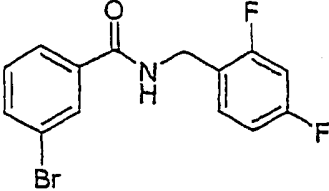
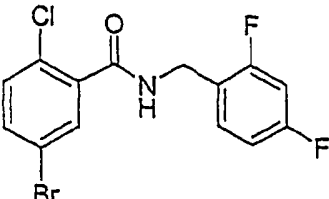
MS (FAB, vzorka zmiešaná s glycerínom): $m/z = 309$ ($M + 57$).

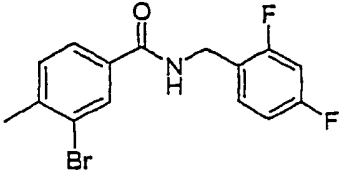
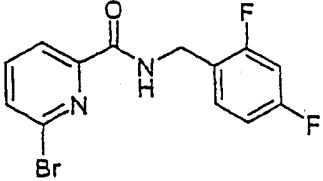
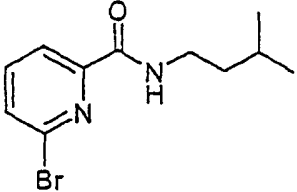
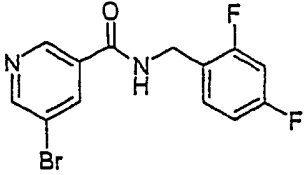
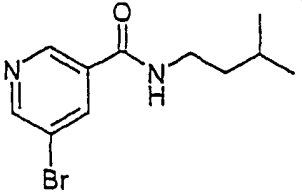
Syntéza aromatických halogenidov všeobecného vzorca III a VII

Všeobecný pracovný postup pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca VII s tionylchloridom:

2,5 mmol kyseliny všeobecného vzorca X sa s 3 ml tionylchloridu 4 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom a následne koncentruje. Surový reakčný produkt sa dvakrát koevaporuje s toluénom, vloží do 12,5 ml dichlórmetánu a zmieša sa s 3 mmol amínu NHR^3R^4 a 5,5 mmol trietylamínu. Zmes sa mieša cez noc, premyje roztokom NaHCO_3 , suší a koncentruje. Získa sa 1,5 až 2,5 mmol požadovaného amidu III, ktorý sa môže použiť bez ďalšieho čistenia.

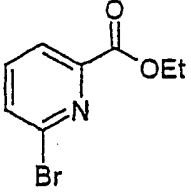
Príklady amidov III podľa všeobecného pracovného postupu

Zlúčenina	Štruktúra	Hmotn. (ES^-): $m/z =$
4		270 ($M+1$)
5		326 ($M+1$)
6		360 ($M+1$)

7		340 (M+1)
8		327 (M+1)
9		271 (M+1)
10		327 (M+1)
11		271 (M+1)

Ester VII sa syntetizuje spôsobmi známymi z literatúry, čiastočne sa pripraví z kyselín X esterifikáciou bežným laboratórnym spôsobom.

Príklad esterhalogenidu VII

Zlúčenina	Štruktúra	Hmotn.
12		komerčne dostupná kyselina

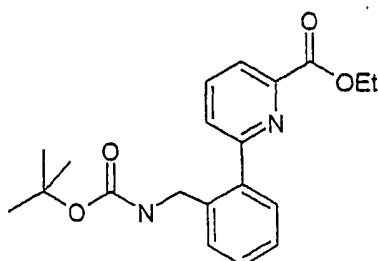
Príprava biarylov paládiom katalyzovaným Suzukiho kaplin-
gom, zlúčenín všeobecných vzorcov IV (schéma 1) a VIII (schéma
2)

Všeobecný pracovný postup:

K 1,2-dimetoxyetánu (10 ml/mmol bromidu III alebo VII) zaplyňovanému argónom sa pridá 0,05 eq. tetrakis-trifenylfosfín-paládia a 1 eq. príslušného bromidu III alebo VII. Po 10 minútach sa pridá 1,5 eq. príslušnej kyseliny boritej a nakoniec 2 eq 2M roztoku uhličitanu sodného. Zmes sa 18 hodín zahrieva pod argónovou atmosférou do varu pod spätným chladičom, ochladí sa a zriedi sa metylénchloridom. Zmes sa premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným, koncentruje a chromatograficky čistí. Pri čistení RP-HPLC sa izolujú zásadité zlúčeniny ako trifluóracetáty.

Príklady bisarylov všeobecného vzorca VIII

Etylester kyseliny 6-[2-(*tert*-butoxykarbonylaminometyl)fenyl]pyridín-2-karboxylovej



83 ml 1,2-dimetoxyetánu sa zaplyňuje argónom a pridá sa 481 mg (0,41 mmol) Pd(PPh₃)₄ a 1,9 g (8,3 mmol) etylesteru kyseliny 6-brómpikolinovej. Po 10 minútach sa pridá 3,16 g (12,5 mmol) kyseliny 2-(*tert*-butoxykarbonylaminometyl)fenylboritej a nakoniec 8,3 ml 2M roztoku uhličitanu sodného. Zmes sa pod argónom 18 hodín zahrieva do varu pod spätným chladičom, po ochladení sa zriedi dichlórmetánom a premyje vodou. Organické fázy sa sušia, koncentrujú a chromatograficky čistia na silikagéli. Získa sa 2,12 g (72%) viskózneho oranžového oleja.

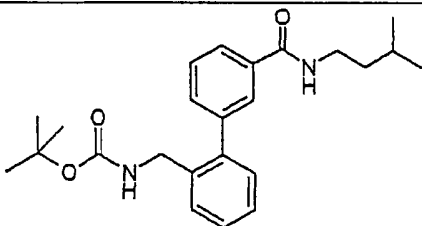
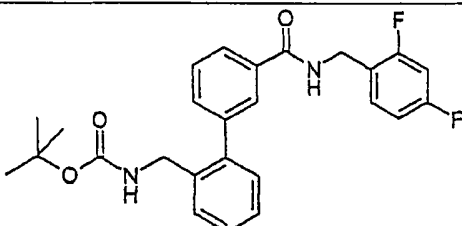
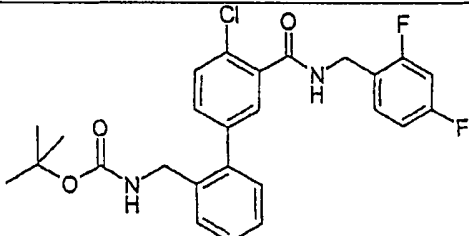
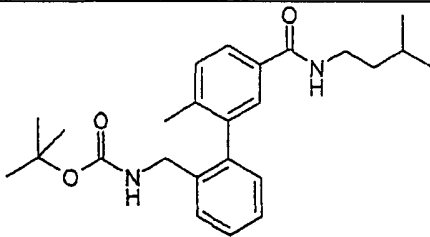
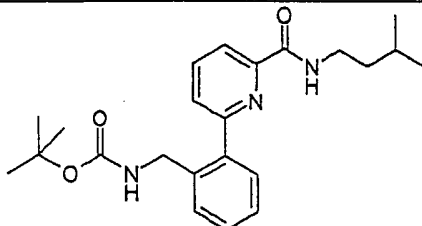
MS(ES⁺): m/z = 357 (M + 1)

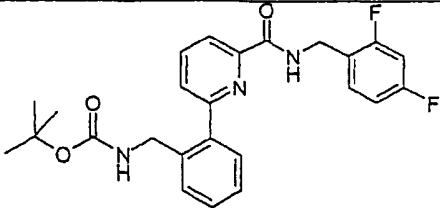
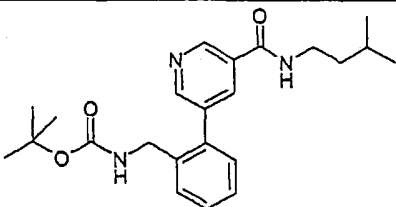
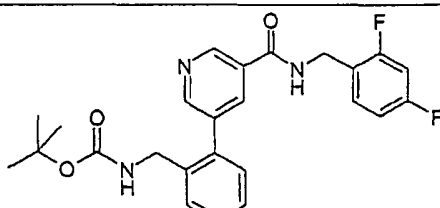
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8,13 (1H, dd, J=7,7, 1,1 Hz); 7,96 (1H, t, J=7,7 Hz); 7,77 (1H, dd, J=7,7, 1,1 Hz); 7,74 (1H, d, J=7,7 Hz);

7,52 až 7,38 (3H, m); 7,04 (1H, m); 4,54 (2H, q, J=7,0 Hz); 4,22 (2H, m); 1,46 (9H, s); 1,44 (3H, t, J=7,0 Hz).

Príklady bisarylov všeobecného vzorca IV (podľa metódy A)

Podľa skôr uvedeného všeobecného pracovného postupu sa syntetizujú nasledujúce zlúčeniny, ktoré sú súčasne príkladmi:

Príklad	Štruktúra	Hmotn. (ES ⁺): m/z =
1		382 (M+1)
2		453 (M+1)
3		487 (M+1), 431 (M-55)
4		411 (M+1)
5		398 (M+1)

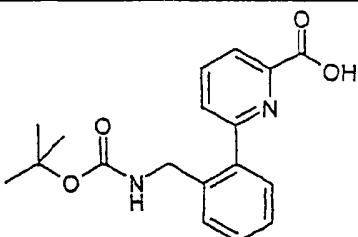
6		454 (M+1)
7		398 (M+1)
8		454 (M+1)

Hydrolýza bisarylov VIII na kyseliny všeobecného vzorca IX (schéma 2)

Všeobecný pracovný postup:

1 eq. esteru VIII sa rozpustí v metanol/THF (3/1,5 ml/mmol) a zmieša sa s 2 eq. 1M roztoku LiOH a mieša sa cez noc pri izbovej teplote. Následne sa roztok zriedi vodou a roztokom KHSO₄ sa upraví pH na 3 až 4. Zmes sa viackrát extrahuje dichlórmetánom, organická fáza sa suší a koncentruje. Obvykle sa získajú výťažky v rozsahu 90 a 95%.

Podľa tohto postupu sa pripraví nasledujúca zlúčenina všeobecného vzorca IX:

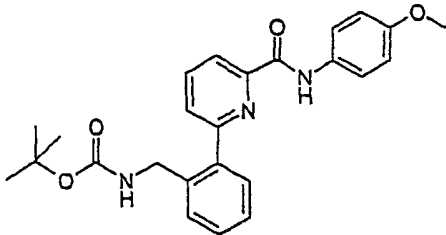
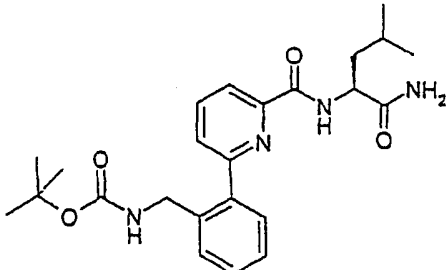
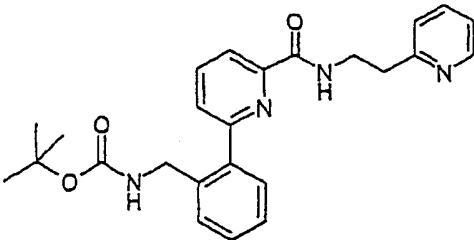
Zlúčenina	Štruktúra	Hmotn. (ES ⁺): m/z =
14		329 (M+1), 229 (M-99)

Syntéza amidu IV amidovým kaplingom s kyselinami IX (schéma 2)

Všeobecný pracovný postup pre amidový kapling:

1 eq. kyseliny IX sa rozpustí v dichlórmetáne (20 ml/mmol) a zmieša sa s 2 eq. trietylamínu, 1,2 eq. EDC, 0,2 eq. DMAP a 1,2 eq. príslušného amínu HNR^3R^4 a zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote. Reakčný roztok sa premyje vodou a čistí RP-HPLC. Zásadité zlúčeniny sa izolujú ako trifluóracetáty.

Podľa tohto postupu sa syntetizuje viac príkladov:

Zlúčenina	Štruktúra	Hmotn. (ES^+): m/z =
9		434 (M+1)
10		
11		

Odštiepenie Boc-ochrannej skupiny na amíny V (schéma 1 a 2)

Všeobecný pracovný postup:

1 eq. N-Boc-zlúčeniny sa rozpustí v dichlórmetáne/kyseline trifluóroctovej (3/1, 10 ml/mmol) a mieša sa 3 hodiny pri izbovej teplote. Následne sa koncentruje na rotačnej odparke a ko-

evaporuje pomocou toluénu. Amíny V sa použijú pre ďalšie reakcie bez ďalšieho čistenia. Všetky zlúčeniny sú charakterizované hmotnostnou spektrometriou.

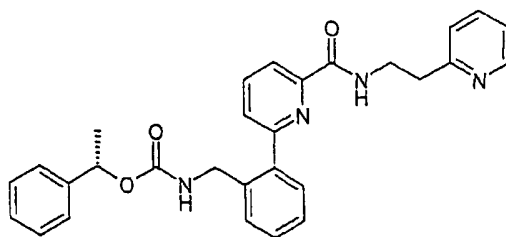
Reakcie amínu V s rôznymi zlúčeninami na zlúčeniny I podľa vynálezu

Všeobecný pracovný postup na prípravu karbamátov všeobecného vzorca I

1 eq. amínu V sa rozpustí v dichlórmetáne (asi 10 ml/mmol) a zmieša sa s 1,2 eq. (2,2 eq pri použití trifluóracetátu) trietylamínu a 1,2 eq. sukcinimidylkarbonátu (alebo podľa voľby príslušného chlórformiátu) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi dichlórmetánom a premyje roztokom NaHCO₃. Organická fáza sa suší, koncentruje a ak je to žiaduce, čistí RP-HPLC.

Príklad 12

(S)-1-(fenyletyl)ester kyseliny {2-[6-(2-pyrid-2-yletylkarbamoyl)pyrid-2-yl]benzyl}karbaminovej



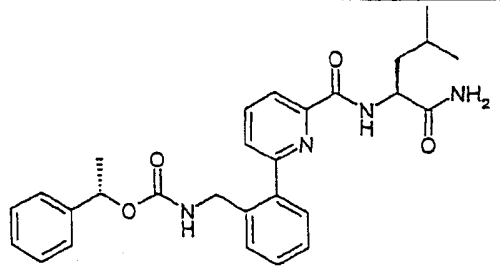
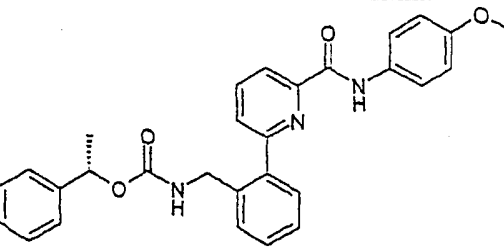
20 mg (0,06 mmol) (2-pyrid-2-yletyl)amidu kyseliny 6-(2-aminometylfenyl)pyridín-2-karboxylovej sa rozpustí v 3 ml suchého dichlórmetánu, zmieša sa so 7 mg (0,07 mmol) trietylamínu a 18 mg (0,17 mmol) (S)-2-fenyletyloxykarbonyloxysukcinimidu. Po 18 hodinách reakčného času sa zriedi 15 ml dichlórmetánu, premyje nasýteným roztokom NaHCO₃ a organická fáza sa suší a koncentruje. Po čistení RP-HPLC sa získa 12 mg (28%) bezfarebnej látky vo forme jej bis(trifluóracetátu).

MS(ES⁺): m/z = 481 (M + 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,60$ (1H, m); 8,05 až 7,86 (3H, m); 7,58 až 7,29 (13H, m); 5,75 (1H, q, $J=6,6$ Hz); 5,65 (1H, široký s); 4,22 (2H, m); 3,93 (2H, t, $J=4,9$ Hz); 3,84 (2H, m); 1,48 (3H, d, $J=6,6$ Hz).

Ďalšie príklady, ktoré sa pripravujú podľa pracovného postupu:

Príklad	Štruktúra	Hmota (ES^+): m/z =
13		445 (M+1)
14		431 (M+1)
15		487 (M+1)
16		488 (M+1)
17		432 (M+1)

18		489 (M+1)
19		482 (M+1)

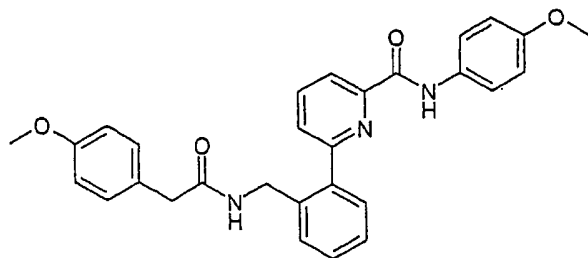
Všeobecný pracovný postup na prípravu amidov všeobecného vzorca I

A) 1 eq. amínu V sa rozpustí v dichlórmetáne (asi 10 ml/mmol), zmieša sa s 1,2 eq. (2,2 eq. pri použití trifluóracetátu) diizopropyletylamínu a 1,2 eq. chloridu kyseliny a mieša cez noc. Zmes sa zriedi dichlórmetánom a premyje roztokom NaHCO₃. Organická fáza sa suší, koncentruje, a ak je to žiaduce, čistí RP-HPLC.

B) 1 eq. amínu V sa rozpustí v dichlórmetáne (asi 10 ml/mmol), zmieša sa s 1,2 eq. (2,2 eq. pri použití trifluóracetátu) diizopropyletylamínu, 1,2 eq. kyseliny a 1,2 eq. TFFH a mieša cez noc. Zmes sa zriedi dichlórmetánom a premyje roztokom NaHCO₃. Organická fáza sa suší, koncentruje, a ak je to žiaduce, čistí RP-HPLC.

Príklad 20

(4-metoxyfenyl)amid kyseliny 6-(2-([2-(4-metoxyfenyl)acetylamino]metyl)fenyl)pyridín-2-karboxylovej



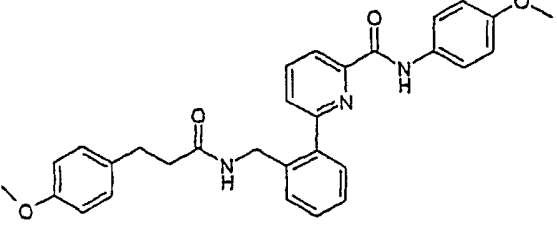
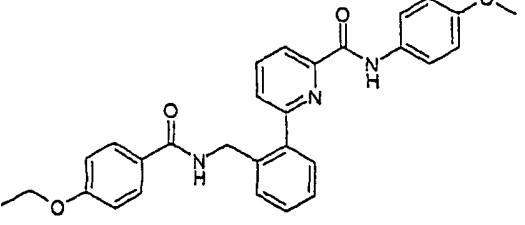
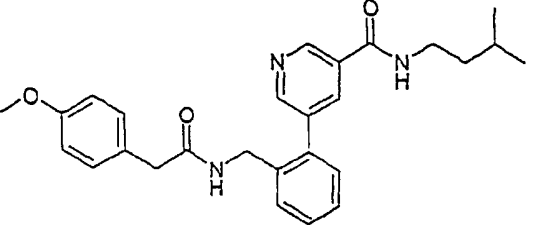
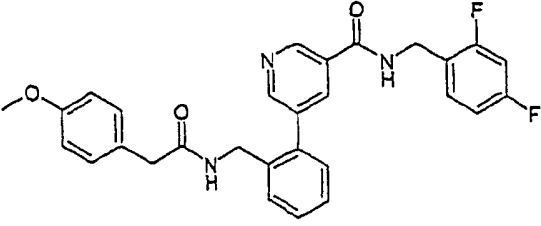
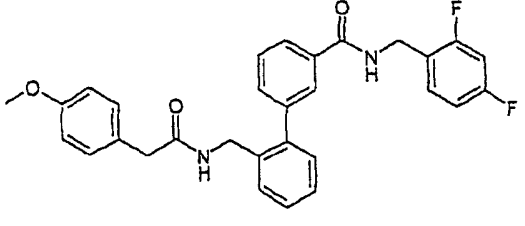
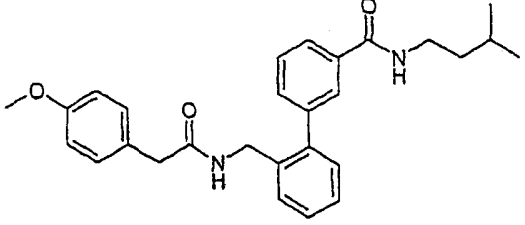
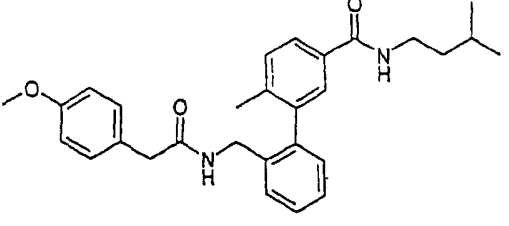
39 mg (0,12 mmol) (4-metoxyfenyl)amidu kyseliny 6-(2-amino-metylfenyl)pyridín-2-karboxylovej sa rozpustí v 3 ml dichlórmetánu, zmieša sa s 27 μ l (0,144 mmol) 4-metoxyfenylacetylchloridu a 19 mg (0,144 mmol) DIPEA a mieša cez noc. Zmes sa zriedi 20 ml dichlórmetánu a premyje roztokom NaHCO_3 . Organická fáza sa suší, koncentruje a čistí RP-HPLC. Izoluje sa 56 mg (78%) zlúčeniny z príkladu 20 vo forme jej trifluóracetátu.

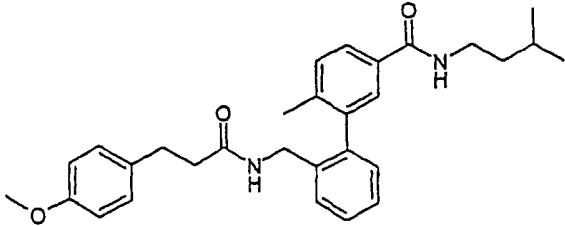
MS(ES⁺): m/z = 482 (M + 1)

¹H-NMR (CDCl_3): δ = 9,77 (1H, široký s); 8,23 (1H, d, J=7,7 Hz); 7,94 (1H, t, J=7,7 Hz); 7,54 (1H, d, J=7,7 Hz); 7,45 až 7,36 a 7,09 až 6,76 (12H, m); 3,81 (3H, s); 3,79 (3H, s); 3,64 (2H, s); 3,42 (2H, s).

Ďalšie príklady podľa pracovného postupu A alebo B:

Príklad	Štruktúra	Hmota (ES ⁺): m/z =
21		502 (M+1)
22		481 (M+1)

23		496 (M+1)
24		482 (M+1)
25		462 (M+1)
26		502 (M+1)
27		501 (M+1)
28		445 (M+1)
29		459 (M+1)

30		473 (M+1)
----	--	-----------

Farmakologické testy

Ludské kanály Kv1.5 sa exprimujú v oocytoch *Xenopus*. Preto sa najskôr izolujú a defolikujú oocyty z *Xenopus laevis*. Následne sa do týchto oocytov injikuje RNA kódujúca Kv1.5 syntetizovaná *in vitro*. Po 1 až 7 dňoch expresie Kv1.5-proteínu sa na oocytoch merajú toky Kv1.5 pomocou techniky dvoch mikroelektrodových napäťových svoriek. Kanály Kv1.5 sa pritom spravidla aktivujú 500 ms trvajúcimi napäťovými skokmi na 0 mV a 40 mV. Kúpeľ sa preplachuje roztokom nasledujúceho zloženia: NaCl 96 mmol, KCl 2 mmol, CaCl₂ 1,8 mmol, MgCl₂ 1 mmol, HEPES 5 mmol (titrovaný NaOH na pH 7,4). Tieto pokusy sa uskutočnia pri izbovej teplote. Na získanie údajov a analýzu sa použije: zosilňovač Geneclamp (Axon Instruments, Foster City, USA) a D/A-menič MacLab a software (ADInstruments, Castle Hill, Austrália). Látky podľa vynálezu sa testujú tým, že sa v rôznych koncentráciách pridávajú do roztoku kúpela. Účinky látok sa počítajú ako percentuálna inhibícia kontrolného toku Kv1.5, ktorý sa získa, ak sa do roztoku nepridá žiadna látka. Údaje sa následne extrapolujú pomocou Hillovej rovnice, na stanovenie inhibičných koncentrácií IC₅₀ aktuálnej látky.

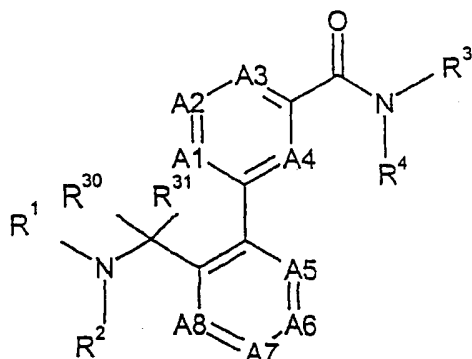
Týmto spôsobom sa pre následne uvedené zlúčeniny zistia nasledujúce hodnoty IC₅₀.

Príkl.	IC ₅₀ [μmol]	Príkl.	IC ₅₀ [μmol]	Príkl.	IC ₅₀ [μmol]	Príkl.	IC ₅₀ [μmol]
1	6,7	2	< 100	3	< 100	4	6,1
5	6	6	< 100	7	< 100	8	< 100
9	3	10	< 100	11	10	12	2,2

Príkl.	IC ₅₀ [μmol]	Príkl.	IC ₅₀ [μmol]	Príkl.	IC ₅₀ [μmol]	Príkl.	IC ₅₀ [μmol]
13	7	14	< 100	15	< 100	16	< 100
17	< 100	18	4,2	19	2	20	< 100
21	5,7	22	<100	23	<100	24	<100
25	<100	26	7,4	27	6	28	4,2
29	4	30	3,1				

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I),

v ktorom

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 a A^8 nezávisle jedna od druhej znamenajú atóm dusíka, skupinu CH alebo CR^5 , pričom aspoň štyri tieto skupiny znamenajú skupiny CH,

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} , $C(O)NR^{12}R^{13}$ alebo $C(S)NR^{12}R^{13}$;

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom x nemôže znamenať 0, ak R^{14} znamená skupinu OR^{15} alebo SO_2 -metylovú skupinu;

R^{14} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 alebo 11 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CH_2F , CHF_2 , OR^{15} , SO_2 -metylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaroma-

tická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{15} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 alebo fenylovú skupinu,

ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{13} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy alebo skupinu CF_3 ;

R^2 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy alebo skupinu CF_3 ;

R^3 znamená skupinu $\text{C}_y\text{H}_{2y}-\text{R}^{16}$;

y znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom y nemôže znamenať 0, ak R^{16} znamená skupinu OR^{17} alebo SO_2 -metylovú skupinu;

R^{16} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 alebo 11 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CH_2F , CHF_2 , OR^{17} , SO_2 -metylovú skupinu, fenylovú

skupinu, naftylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{17} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylovú skupinu,

pričom sú fenylová alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

alebo

R^3 znamená skupinu $\text{CHR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{18} znamená atóm vodíka alebo skupinu $\text{C}_z\text{H}_{2z}-\text{R}^{16}$, kde

R^{16} nadobúda významy uvedené skôr;

z znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{19} znamená skupinu COOH , CONH_2 , $\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, COOR^{22} alebo

CH₂OH;

R²⁰ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, skupinu C_vH_{2v}-CF₃ alebo C_wH_{2w}-fenylovú skupinu,

pričom je fenylový kruh nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF₃, NO₂, CN, COO-metylové skupiny, CONH₂, CO-metylové skupiny, NH₂, OH, alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

v znamená 0, 1, 2 alebo 3;

w znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R²¹ znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov;

R²² znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov;

R⁴ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov alebo skupinu CF₃;

alebo

R³ a R⁴ spolu znamenajú reťazec 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých môže byť jedna metylénová skupina nahradená skupinou -O-, -S-, -NH-, -N(metyl)- alebo -N(benzyl);

R⁵ znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, skupinu CF₃, NO₂, CN, COO-metylovú skupinu, CONH₂, CO-metylovú skupinu, NH₂, OH, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylamino-

skupinu, pričom v prípade, ak význam skupiny CR^5 nadobúda viac skupín A^1 až A^8 , sú zvyšky R^5 definované nezávisle jeden od druhého;

R^{30} a R^{31} znamenajú nezávisle jeden od druhého atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy;
alebo

R^{30} a R^{31} spolu znamenajú reťazec 2 metylénových skupín,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 a A^8 nezávisle jedna od druhej znamenajú atóm dusíka, skupinu CH alebo CR^5 , pričom aspoň štyri tieto skupiny znamenajú skupiny CH,

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} alebo $C(O)NR^{12}R^{13}$;

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom x nemôže znamenať 0, ak R^{14} znamená skupinu OR^{15} ;

R^{14} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , OR^{15} , fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny,

CONH₂, CO-metylové skupiny, NH₂, OH, alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R¹⁵ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF₃ alebo fenylovú skupinu,

ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF₃, NO₂, CN, COO-metylové skupiny, CONH₂, CO-metylové skupiny, NH₂, OH, alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R¹³ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy alebo skupinu CF₃;

R² znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy alebo skupinu CF₃;

R³ znamená skupinu C_yH_{2y}-R¹⁶;

y znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom y nemôže znamenať 0, ak R¹⁶ znamená skupinu OR¹⁷ alebo SO₂-metylovú skupinu;

R¹⁶ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF₃, OR¹⁷, SO₂-metylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhľikové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhľikové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{17} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhľikových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhľikových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylovú skupinu,

pričom sú fenylová alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhľikové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhľikové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

alebo

R^3 znamená skupinu $\text{CHR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{18} znamená atóm vodíka alebo skupinu $\text{C}_2\text{H}_2\text{-R}^{16}$, kde

R^{16} nadobúda významy uvedené skôr;

z znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{19} znamená skupinu CONH_2 , $\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, COOR^{22} alebo CH_2OH ;

R^{20} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhľikových atómov, skupinu $\text{C}_v\text{H}_{2v}\text{-CF}_3$ alebo C_wH_{2w} -fenylovú skupinu,

pričom je fenylový kruh nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, CONH_2 , CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

v znamená 0, 1, 2 alebo 3;

w znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{21} znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov;

R^{22} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov;

R^4 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov alebo skupinu CF_3 ;

R^5 znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, skupinu CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylovú skupinu, CONH_2 , CO -metylovú skupinu, NH_2 , OH , alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

R^{30} a R^{31} znamenajú nezávisle jeden od druhého atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy;

alebo

R^{30} a R^{31} spolu znamenajú reťazec 2 metylénových skupín,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

3. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 2, kde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 a A^8 nezávisle jedna od druhej znamenajú atóm

dusíka, skupinu CH alebo CR^5 , pričom najviac dve tieto skupiny A^1 až A^8 znamenajú atómy dusíka a aspoň štyri tieto skupiny znamenajú skupiny CH.

4. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 a A^8 nezávisle jedna od druhej znamenajú atóm dusíka, skupinu CH alebo CR^5 , pričom najviac dve tieto skupiny znamenajú atómy dusíka a aspoň štyri tieto skupiny znamenajú skupiny CH,

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} , $C(O)NR^{12}R^{13}$;

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom x nemôže znamenať 0, ak R^{14} znamená skupinu OR^{15} ;

R^{14} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 alebo 11 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CH_2F , CHF_2 , OR^{15} , fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylamínoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamínoskupiny;

R^{15} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 alebo fenylovú skupinu,

ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{13} znamená atóm vodíka;

R^2 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy;

R^3 znamená skupinu $CHR^{18}R^{19}$;

R^{18} znamená atóm vodíka alebo skupinu $C_2H_{2z}-R^{16}$

R^{16} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 alebo 11 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CH_2F , CHF_2 , OR^{17} , SO_2 -metylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny,

metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

z znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R¹⁹ znamená skupinu CONH₂, CONR²⁰R²¹, COOR²² alebo CH₂OH;

R²⁰ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, skupinu C_vH_{2v}-CF₃ alebo C_wH_{2w}-fenylovú skupinu,

pričom je fenylový kruh nesubstituovaný alebo substituovaný 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF₃, NO₂, CN, COO-metylové skupiny, CONH₂, CO-metylové skupiny, NH₂, OH, alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

v znamená 0, 1, 2 alebo 3;

w znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R²¹ znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov;

R²² znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov;

R⁴ znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R⁵ znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, skupinu CF₃, NO₂, CN, COO-metylovú skupinu, CONH₂, CO-metylovú skupinu, NH₂, OH, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

R³⁰ a R³¹ znamenajú nezávisle jeden od druhého atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

5. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 3, kde

$A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7$ a A^8 nezávisle jedna od druhej znamenajú atóm dusíka, skupinu CH alebo CR^5 , pričom najviac jedna táto skupina znamená atóm dusíka a aspoň päť týchto skupín znamená skupiny CH,

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9, SO_2R^{10}, COR^{11}$ alebo $C(O)NR^{12}R^{13}$;

R^9, R^{10}, R^{11} a R^{12} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

R^{14} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny $CF_3, OCF_3, NO_2, CN, COO$ -metylové skupiny, $CONH_2, CO$ -metylové skupiny, NH_2, OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxyskupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{13} znamená atóm vodíka;

R^2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

R^3 znamená skupinu $C_yH_{2y}-R^{16}$;

y znamená 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom y nemôže znamenať 0, ak R^{16} znamená skupinu OR^{17} ;

R^{16} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , OR^{17} , SO_2 -metylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu alebo heteroaromatickú skupinu obsahujúcu dusík s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkovými atómami,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, furylová skupina, tienylová skupina a heteroaromatická skupina obsahujúca dusík nesubstituované alebo sú substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^{17} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3, 4 alebo 5 uhlíkových atómov, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylovú skupinu,

pričom sú fenylová alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylové skupiny, $CONH_2$, CO -metylové skupiny, NH_2 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupiny obsahujúce 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R^4 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1

alebo 2 uhlíkové atómy;

R^5 znamená atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, skupinu CF_3 , NO_2 , CN , COO -metylovú skupinu, $CONH_2$, CO -metylovú skupinu, NH_2 , OH , alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, alkoxy skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylamino skupinu;

R^{30} a R^{31} znamenajú nezávisle jeden od druhého atóm vodíka alebo metylovú skupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

6. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 5, kde

A^4 znamená skupinu CH alebo atóm dusíka;

A^1 , A^2 , A^3 , A^5 , A^6 , A^7 a A^8 nezávisle jedna od druhej znamenajú CH alebo skupinu CR^5 , pričom aspoň päť týchto skupín znamená skupiny CH .

7. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 6, kde

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$, SO_2R^{10} , COR^{11} alebo $C(O)NR^{12}R^{13}$;

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2 alebo 3,

R^{14} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2, 3 alebo 4 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu alebo pyridylovú skupinu,

pričom sú fenylová a pyridylová skupina nesubstituované alebo sú substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , OH , alkylové skupiny obsahu-

júce 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy alebo alkoxy skupiny obsahujúce 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R^{13} znamená atóm vodíka;

R^2 znamená atóm vodíka;

R^3 znamená skupinu $C_yH_{2y}-R^{16}$;

y znamená 0, 1 alebo 2,

R^{16} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 5 alebo 6 uhlíkových atómov, skupinu CF_3 , fenylovú skupinu alebo pyridylovú skupinu,

pričom sú fenylová a pyridylová skupina nesubstituované alebo sú substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF_3 , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy a alkoxy skupiny obsahujúce 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R^4 znamená atóm vodíka;

R^5 znamená atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF_3 , CN, COO-metylovú skupinu, $CONH_2$, CO-metylovú skupinu, NH_2 , OH, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy alebo alkoxy skupinu obsahujúcu 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R^{30} a R^{31} znamenajú nezávisle jeden od druhého atóm vodíka alebo metylovú skupinu.

8. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 7, kde

R^1 znamená skupinu $C(O)OR^9$ alebo COR^{11} ;

R^9 a R^{11} nezávisle jeden od druhého znamenajú skupinu $C_xH_{2x}-R^{14}$;

x znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{14} znamená cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 5 alebo 6 uhlíkových atómov alebo fenylovú skupinu,

pričom fenylová skupina je nesubstituovaná alebo je substi-

tuovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómu chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny CF_3 , OCF_3 , OH , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy alebo alkoxy skupiny obsahujúce 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R^2 znamená atóm vodíka;

R^3 znamená skupinu $\text{C}_y\text{H}_{2y}-\text{R}^{16}$;

y znamená 0, 1 alebo 2,

R^{16} znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 5 alebo 6 uhlíkových atómov, fenylovú skupinu alebo pyridylovú skupinu,

pričom sú fenylová a pyridylová skupina nesubstituované alebo sú substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF_3 , OCF_3 , alkylové skupiny obsahujúce 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy a alkoxy skupiny obsahujúce 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R^4 znamená atóm vodíka;

R^5 znamená atóm fluóru, atóm chlóru, alkylovú skupinu obsahujúcu 1, 2 alebo 3 uhlíkové atómy alebo alkoxy skupinu obsahujúcu 1 alebo 2 uhlíkové atómy;

R^{30} a R^{31} znamenajú atómy vodíka.

9. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a ich farmaceuticky prijateľné soli na použitie ako liečivo.

10. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a/alebo jednej jej farmaceuticky prijateľnej soli ako účinnú látku, spolu s farmaceuticky prijateľnými nosnými látkami a prí-

sadami a prípadne ešte jednou alebo viacerými inými farmakologicky účinnými látkami.

11. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a/alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva s blokujúcim pôsobením na K^+ -kanály na liečenie a prevenciu ochorení sprostredkovaných K^+ -kanálmi.

12. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a/alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva na liečenie alebo prevenciu porúch srdcového rytmu, ktoré je možné odstrániť predĺžením akčného potenciálu.

13. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a/alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva na liečenie alebo prevenciu arytmií typu "reentry".

14. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a/alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva na liečenie alebo prevenciu supraventrikulárnych arytmií.

15. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a/alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva na liečenie alebo prevenciu atriálnej fibrilácie alebo atriálneho flutteru.

16. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a/alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu liečiva na ukončenie atriálnej fibrilácie alebo atriálneho flutteru, to znamená kardioverziu.

17. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a/alebo jednej jej farmaceuticky prijateľnej soli, ako aj blokátoru IKr-kanála, ako účinnej látky, spolu s farmaceuticky prijateľnými nosnými látkami a prísadami.

18. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a/alebo jednej jej farmaceuticky prijateľnej soli, ako aj blokátoru IKS-kanála, ako účinnej látky, spolu s farmaceuticky prijateľnými nosnými látkami a prísadami.

19. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 8 a/alebo jednej jej farmaceuticky prijateľnej soli, ako aj beta-blokátora, ako účinnej látky, spolu s farmaceuticky prijateľnými nosnými látkami a prísadami.