

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

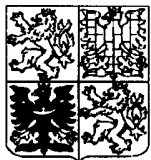
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2435-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03. 08. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.08.97, 30.10.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/19733779, 97/19747889**

(33) Země priority: **DE, DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 02. 99**
(Věstník č. 2/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 491/052
C 07 D 495/04
C 07 D 309/28
A 61 K 31/35
A 61 K 31/38
A 61 K 31/395

(71) Přihlášovatel:

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

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

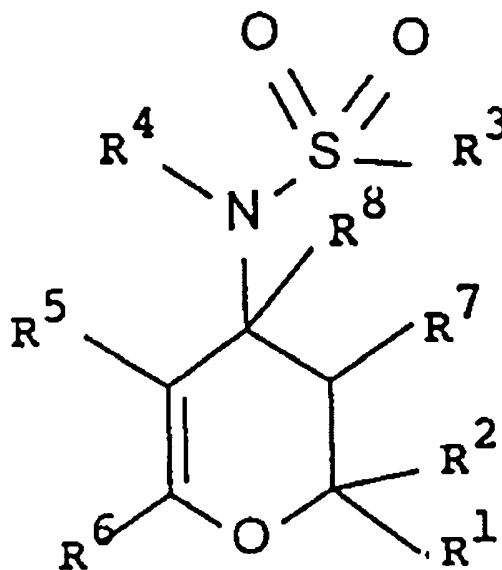
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sulfonamidové deriváty, způsob jejich
přípravy, farmaceutický přípravek, který
je obsahuje, a jejich použití**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I se specifickými
významy substituentů jsou vysoce účinné
substance k přípravě léčiv pro profylaxi a te-
rapii onemocnění srdce a oběhu krevního, ze-
jména arytmií, pro léčbu vředů v oblasti ža-
ludku a střev nebo pro léčbu průjmových one-
mocnění.

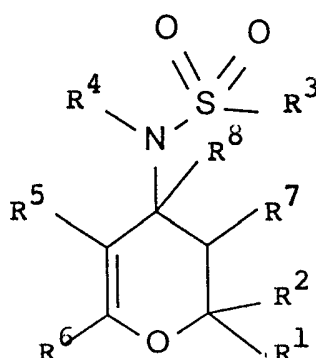


176 040/KB

Sulfonamidové deriváty, způsob jejich přípravy, farmaceutický přípravek, který je obsahuje, a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



(I),

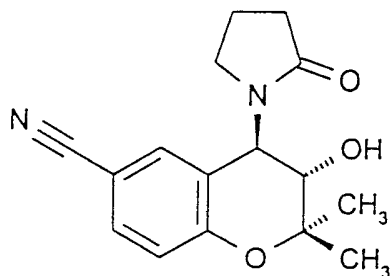
ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají dále uvedené významy, jakož i jejich přípravy a jejich použití, zejména v léčivech.

Tyto sloučeniny ovlivňují cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP) otevřený kaliový kanál, popřípadě I_{Ks} -kanál a ho-
dí se vynikajícím způsobem jako účinné látky léčiv, napří-
klad k profylaxi a terapii chorob srdce a oběhového ústrojí,
zejména arytmií, k léčbě vředů v oblasti žaludku a střev ne-
bo k léčbě průjemových onemocnění.

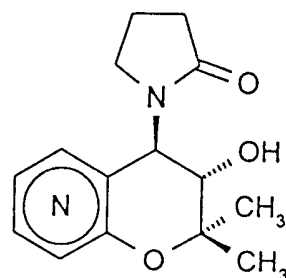
Dosavadní stav techniky

V chemii léčiv byla v posledních letech intenzivně zpracována třída 4-acylaminochromanových derivátů. Nejvýz-
namnějším zástupcem této třídy je cromakalim vzorce A (J.
Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, 63 až 70).

03.08.98



A



B

U cromakalimu a jiných příbuzných 4-acylaminochromano-
vých derivátů se jedná o sloučeniny s relaxačním účinkem na
orgány s hladkým svalstvem, takže mohou být použity ke sní-
žení zvýšeného krevního tlaku v důsledku relaxace cévních
svalových vláken a při léčbě astmatu v důsledku relaxace
hladkého svalstva dýchacích cest. Všechny tyto prostředky
mají tu společnou vlastnost, že účinkují na buněčné rovině
například buněk hladkého svalstva a tam působí na otevření
určitých ATP-senzitivních K^+ -kanálů. Výstupem K^+ -iontů indu-
kovaný vzestup negativního náboje v buňce (hyperpolarizace)
působí přes sekundární mechanismy zvýšení vnitrobuněčné
 Ca^{2+} -koncentrace a tím proti aktivaci buněk, která vede
např. ke svalové kontrakci.

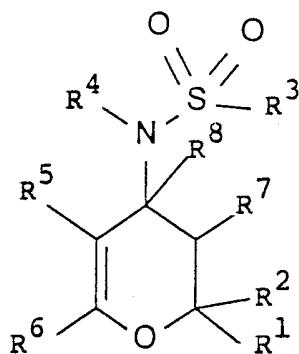
Podobné struktury, jakou má obecný vzorec I, tak zvané
pyranopyridiny (vzorce B) jsou popsány v literatuře. Jedná
se však i zde výhradně o 4-acylaminové deriváty, které mají
rovněž K-ATP-kanál-blokující vlastnosti.

Podstata vynálezu

Od těchto acylaminových derivátů se liší sloučeniny
obecného vzorce I podle vynálezu strukturálně mimo jiné ná-
hradou acylaminoskupiny sulfonylaminofunkcí. Zatímco croma-
kalim (vzorce A) a analogické acylaminosloučeniny působí ja-
ko otvírače ATP-senzitivních K^+ -kanálů, nevykazují sloučení-

ny obecného vzorce I podle vynálezu se sulfonylaminostrukturou však žádný otevírací účinek na tento K^+ (ATP)-kanál, ale neočekávaně mají silný a specificky blokující (zavírací) účinek na K^+ -kanál, který je otevírán cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP) a liší se zásadně od zmíněného K^+ (ATP)-kanálu. Novější pokusy ukázaly, že tento na tkáních tlustého střeva identifikovaný K^+ (cAMP)-kanál je velmi podobný, možná dokonce identický s I_{Ks} -kanálem identifikovaným na srdečním svalu. Skutečně bylo možno pro sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu prokázat silný blokující účinek na I_{Ks} -kanál v kardiomyocytech morčat jakož i na I_{Ks} -kanál exprimovaný v xenopus-oocytech. V důsledku této blokace K^+ (cAMP)-kanálu, popřípadě I_{Ks} -kanálu, vyvíjejí sloučeniny podle vynálezu v živém organismu farmakologické účinky o vysoké terapeutické použitelnosti.

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



(I),

ve kterém znamenají

R^1 a R^2

nezávisle na sobě atom vodíku, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bro-

03.08.98

mu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxy skupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

nebo

R^1 a R^2

dohromady alkylenový řetězec obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomů uhlíku,

příčemž jedna methylenová skupina alkylenového řetězce může být nahrazena skupinami $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ nebo $-\text{NR}^{10}-$,

R^{10} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^3 $\text{R}^{12}-\text{C}_a\text{H}_{2a}(\text{NR}^{13})_m-$,

R^{12} atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CF_3 , C_2F_5 nebo C_3F_7 ,

a nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m nulu nebo číslo 1,

R^{13} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku

nebo

R^{12} a R^{13}

dohromady alkylenový řetězec obsahující 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku,

příčemž jedna methylenová skupina alkylenové skupiny může být nahrazena skupinami $-\text{O}-$, $-(\text{SO})_n$, n 1 nebo 2-, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{NR}^{10}-$,

R^{10} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^4 $\text{R}^{14}-\text{C}_r\text{H}_{2r}$

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

R^{14} atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující

3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny, methylsulfonylové skupiny a methylsulfonylaminové skupiny,

příčemž jedna methylenová skupina skupiny C_rH_{2r} může být nahrazena skupinami $-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}^{11}-$, $-(\text{SO}_{n11a}, 1 \text{ nebo } 2)-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

R^{11} atom vodíku nebo $-(\text{C}_a\text{H}_{2a})-\text{R}^{10}$,

příčemž jedna methylenová skupina skupiny C_aH_{2a} může být nahrazena skupinami $-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $\text{NR}^{10}-$ nebo $-\text{CONR}^{10}-$,

R^{10} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku

nebo

R^3 a R^4

dohromady alkylenový řetězec obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku,

příčemž jedna methylenová skupina alkylenového řetězce může být nahrazena skupinami $-\text{O}-$, $-(\text{SO}_{n11a}, 1 \text{ nebo } 2)-$, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{NR}^{11}$,

R^{11} atom vodíku nebo $-(\text{C}_a\text{H}_{2a})-\text{R}^{10}$,

příčemž jedna methylenová skupina ze skupiny C_aH_{2a} může být nahrazena skupinami

-O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-.
 -O-CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, NR¹⁰ nebo
 -CONR¹⁰-,

R¹⁰ atom vodíku nebo alkylovou skupinu
 obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku

R⁵ a R⁶

-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=N-,
 -CR¹⁵=CR¹⁶=N-CR¹⁷-,
 -CR¹⁵=N-CR¹⁷=N-,
 -CR¹⁵=N-N=CR¹⁷-,
 -N=-CR¹⁶-CR¹⁷=N- nebo
 -S-CR¹⁵=CR¹⁶-

R¹⁵, R¹⁶ a R¹⁷

nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru,
 atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou
 skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
 cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6,
 7 nebo 8 atomů uhlíku, CN, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, N₃,
 NO₂, -CONR¹⁹R²¹, -COOR²¹, R²²-C₆H₅-Z- nebo fe-
 nylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substitu-
 ovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze
 skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu
 chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃,
 methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfa-
 moylové skupiny a methylsulfonylové sku-
 piny,

R¹⁹ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsa-
 hující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R²¹ atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou
 skupinu, fenylovou skupinu nebo

-C₆H₅-NR¹⁹R²⁰

příčemž fenylová skupina je nesub-
 stituovaná nebo substituovaná 1 ne-
 bo 2 substituenty zvolenými ze sku-
 piny sestávající z atomu fluoru,

atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

R^{20}

atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

u číslo 2 nebo 3,

R^{22} atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, $-\text{COOR}^{21}$, $\text{CONR}^{19}\text{R}^{21}$, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

s nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

Z $-(\text{S}(\text{O})_n)_a, 1$ nebo 2)-, $-\text{CO}-$,
 $-\text{SO}(0, 1$ nebo 2)- $\text{NR}^{11}-$, $-\text{SO}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-$,
 $-\text{NR}^{11}-$ nebo $-(\text{CO}-\text{NR}^{11})-$,

R^7 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^8 atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku a jejich fyziologicky přijatelných solí.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamenají:

R^1 a R^2

nezávisle na sobě atom vodíku, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsufonylové skupiny

nebo

R^1 a R^2

dohromady alkylenový řetězec obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomů uhlíku,

příčemž jedna methylenová skupina alkylenového řetězce může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ nebo $-NR^{10}-$,

R^{10} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku

R^3 $R^{12}-C_aH_{2a}(NR^{13})_m-$,

R^{12} atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CF_3 , C_2F_5 nebo C_3F_7 ,

a nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m nulu nebo číslo 1,

R^{13} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,

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

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

R^{14} atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny, methylsulfonylové skupiny a methylsulfonylaminoskupiny, přičemž jedna methylenová skupina ze skupiny C_nH_{2n} může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR^{11}-$, $-(SO_n)_{n=1, 1 \text{ nebo } 2}-$ nebo $-NR^{11}-$,

R^{11} atom vodíku nebo $-(C_nH_{2n})-R^{10}$,
přičemž jedna methylenová skupina ze skupiny C_nH_{2n} může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $NR^{10}-$ nebo $-CONR^{10}-$,
a nulu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

R^5 a R^6

$-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=N-$,
 $-CR^{15}=CR^{16}-N=CR^{17}-$,
 $-CR^{15}=N-CR^{17}-N-$,
 $-CR^{15}=N-N=CR^{17}-$,
 $-N=CR^{16}-CR^{17}=N-$ nebo
 $-S-CR^{15}=CR^{16}-$,

R^{15} , R^{16} , R^{17}

nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CN, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , N_3 , NO_2 , $-CONR^{19}R^{21}$, $-COOR^{21}$, $R^{22}-C_6H_5-Z-$ nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

R^{19} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^{21} atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu $-C_6H_5-NR^{19}R^{20}$,

u číslo 2 nebo 3,

R^{20} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny nebo methylsulfonylové skupiny,

R^{22} atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, $-COOR^{21}$, $CONR^{19}R^{21}$, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou sku-

pinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF_3 , C_2F_5 nebo C_3F_7 nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny nebo methylsulfonylové skupiny,

s nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

Z $-(\text{S(O)}_n)_{1 \text{ a } 2}$, 1 nebo 2)-, $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{11}-$, $-\text{SO}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{11}-$ nebo $-(\text{CO}-\text{NR}^{11})-$,

R^7 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxy skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^8 atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamenají

R^1 a R^2

nezávisle na sobě atom vodíku, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, metho-

xyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny

nebo

R₁ a R₂

dohromady alkylenový řetězec obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomů uhlíku,

příčemž jedna methylenová skupina alkylenového řetězce může být nahrazena skupinami -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- nebo -NR¹⁰-,

R¹⁰ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku

R³ R¹²-C_aH_{2a}(NR¹³)_m-,

R¹² atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CF₃, C₂F₅ nebo C₃F₇,

a nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m nulu nebo číslo 1,

R¹³ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,

R⁴ R¹⁴-C_rH_{2r},

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

R¹⁴ atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃, methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny, methylsulfonylové skupiny a methylsulfonylaminoskupiny,

příčemž jedna methylenová skupina ze skupiny C_rH_{2r} může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR^{11}-$, $-(SO_{n1}a, 1 \text{ nebo } 2)-$ nebo $-NR^{11}-$,

R^{11} atom vodíku nebo $-(C_aH_{2a})-R^{10}$,
příčemž jedna methylenová skupina ze skupiny C_aH_{2a} může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $NR^{10}-$ nebo $-CONR^{10}-$,

R^5 a R^6

$-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=N-$ nebo

$-CR^{15}=CR^{16}-N=CR^{17}-$,

R^{15} , R^{16} , R^{17}

nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CN , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , N_3 , NO_2 , $-CONR^{19}R^{21}$, $-COOR^{21}$, $R^{22}-C_sH_{2s}-Z-$ nebo fenyllovou skupinu,

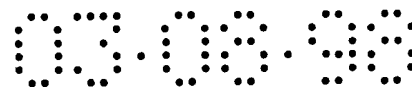
která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

R^{19} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

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

u číslo 2 nebo 3,

R^{20} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,



příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny nebo methylsulfonylové skupiny,

R^{22} atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, $-\text{COOR}^{21}$, $\text{CONR}^{19}\text{R}^{21}$, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF_3 , C_2F_5 nebo C_3F_7 nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny nebo methylsulfonylové skupiny,

s nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

Z $-(\text{S}(\text{O}))_{\text{nulu}}, 1 \text{ nebo } 2)-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{11}-$, $-\text{SO}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{11}-$ nebo $-(\text{CO}-\text{NR}^{11})-$,

R^7 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^8 atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamenají

R^1 a R^2



nezávisle na sobě atom vodíku, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsufonylové skupiny,

nebo

R_1 a R_2

dohromady alkylenový řetězec obsahující 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,

příčemž jedna methylenová skupina alkylenového řetězce může být nahrazena skupinami $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ nebo $-\text{NR}^{10}-$,

R^{10} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku

R^3 $\text{R}^{12}-\text{C}_a\text{H}_{2a}-$,

R^{12} atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CF_3 , C_2F_5 nebo C_3F_7 ,

a nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

R^4 $\text{R}^{14}-\text{C}_r\text{H}_{2r}$,

r číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 nebo 13,

R^{14} atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu

chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 ,
methylové skupiny, methoxyskupiny,
sulfamoylové skupiny, methylsulfonylové
skupiny a methylsulfonylaminoskupiny,

příčemž jedna methylenová skupina ze skupiny
 C_rH_{2r} může být nahrazena skupinami $-\text{O}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}^{11}-$,

$-(\text{SO}_{n\text{u}1a}, 1 \text{ nebo } 2)-$ nebo $-\text{NR}^{11}-$,

R^{11} atom vodíku nebo $-(\text{C}_a\text{H}_{2a})-\text{R}^{10}$,

příčemž jedna methylenová skupina
ze skupiny C_aH_{2a} může být nahrazena
skupinami $-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$,
 $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$,
 $-\text{SO}_2-$, NR^{10} nebo $-\text{CONR}^{10}-$,

R^{10} atom vodíku nebo alkylovou
skupinu obsahující 1, 2 nebo
3 atomy uhlíku,

R^5 a R^6

$-\text{CR}^{15}=\text{CR}^{16}-\text{CR}^{17}=\text{N}-$ nebo

$-\text{CR}^{15}=\text{CR}^{16}-\text{N}=\text{CR}^{17}-$,

R^{15} , R^{16} , R^{17}

nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru,
atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou
skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6,
7 nebo 8 atomů uhlíku, CN , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , N_3 ,
 NO_2 , $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{21}$, $-\text{COOR}^{21}$, $\text{R}^{22}-\text{C}_s\text{H}_{2s}-\text{Z}-$ nebo fe-
nylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substitu-
ovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze
skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu
chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 ,
methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfa-
moylové skupiny a methylsulfonylové sku-
piny,

R^{19} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsa-

- hující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,
- R²¹ atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃, methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny nebo methylsulfonylové skupiny,
- R²² atom vodíku,
- s nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
- Z -(S(O)_n)₁, 1 nebo 2)- -CO-, -SO₂-NR¹¹-, -SO₂-O-, -O-, -NR¹¹- nebo -(CO-NR¹¹)-,
- R⁷ atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkokyskupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
- R⁸ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,
- a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Obsahují-li sloučeniny obecného vzorce I kyselou nebo bazickou skupinu, popřípadě bazický heterocyklus, spadají do rozsahu vynálezu i odpovídající farmakologicky a toxikologicky přijatelné soli. Tak například mohou být sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují jednu nebo více skupin -COOH, použity ve formě solí alkalických kovů, s výhodou ve formě sodných nebo draselných solí. Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují bazickou, protonizovatelnou skupinu nebo bazický heterocyklický zbytek, mohou být použity také ve formě svých organických nebo anorganických farmakologicky a toxikologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, například jako hydrochloridy, methansulfonáty, acetáty, laktáty, maleináty, fumaráty, maláty, glukonáty atd. Pokud sloučeniny obecného vzorce I obsahují kyselou a bazickou

skupinu ve stejné molekule, spadají do rozsahu vynálezu vedle vylíčených forem solí také vnitřní soli, tak zvané betainy.

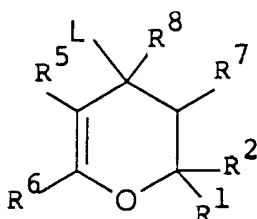
Sloučeniny obecného vzorce I mohou být při odpovídající substituci v stereoizomerních formách. Obsahují-li sloučeniny obecného vzorce I jeden nebo více středů asymetrie, mohou tyto mít nezávisle na sobě S-konfiguraci nebo R-konfiguraci. Do rozsahu vynálezu spadají všechny možné stereoizomery, například enantiomery nebo diastereomery, a směsi dvou nebo více stereoizomerních forem, například enantiomerů nebo/a diastereomerů, v libovolných poměrech. Enantiomery např. spadají tedy do rozsahu vynálezu v enantiomerně čisté formě jak jako levotočivé tak také jako pravotočivé antipody a také ve formě směsí obou enantiomerů v různých poměrech nebo ve formě racemátů. V případě cis/trans-izomerie spadají do rozsahu vynálezu jak cis-forma, tak také trans-forma a směsi těchto forem. Jednotlivé stereoizomery se mohou připravit popřípadě rozdělením směsi obvyklými metodami nebo například stereoselektivní syntézou. Jsou-li přítomny pohyblivé atomy vodíku, spadají do rozsahu vynálezu také všechny tautomerní formy sloučenin obecného vzorce I

Alkylové a alkylenové zbytky mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit různými chemickými způsoby, které spadají rovněž do rozsahu vynálezu.

Tak například se získá sloučenina obecného vzorce I tím, že se

a) sloučenina obecného vzorce II



(II),

03.08.98

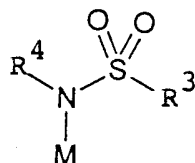
ve kterém

R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají uvedený význam a

L je obvyklá odstupující skupina, zejména atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, $\text{MeSO}_2\text{-O-}$, p-toluensulfonyloxyskupina nebo

R^7 a L dohromady tvoří epoxidový kruh,

se nechá reagovat o sobě známým způsobem se sulfonamidem nebo jeho solí obecného vzorce III



(III),

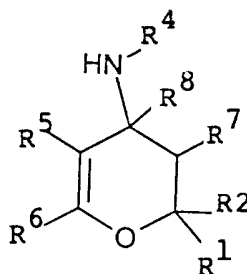
ve kterém

R^3 a R^4 mají uvedený význam a

M znamená atom vodíku nebo s výhodou ekvivalent kovu, zejména s výhodou atom lithia, atom sodíku nebo atom draslíku,

nebo že se

b) sloučenina obecného vzorce IV



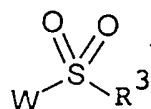
(IV),

ve kterém

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají uvedený význam,

03.08.98

nechá reagovat s derivátem sulfonové kyseliny obecného vzorce V



(V),

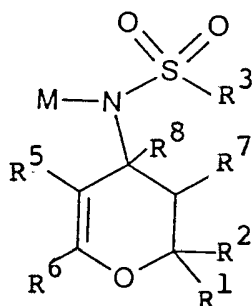
ve kterém

R^3 má uvedený význam a

W je nukleofugní odstupující skupina, jako atom fluoru, atom bromu, 1-imidazolylová skupina, zejména ale atom chloru,

nebo že se

c) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI



(VI),

ve kterém

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ a M mají uvedený význam,

o sobě známým způsobem ve smyslu alkylační reakce s alkylačním činidlem obecného vzorce VII

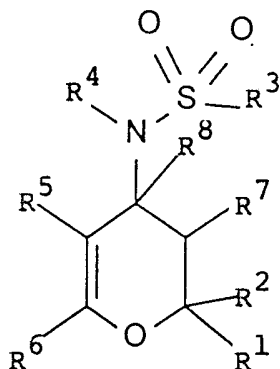


(VII)

ve kterém mají R^4 s výjimkou atomu vodíku a L uvedený význam,

nebo že se

d) ve sloučenině obecného vzorce I



(I),

ve kterém mají R^1 až R^4 , R^7 a R^8 uvedený význam, provede nejméně v jedné z poloh R^{15} , R^{16} , R^{17} kruhového systému R^5 až R^6 elektrofilní substituční reakce, pokud tato poloha znamená atom vodíku a zbývající substituenty R^1 až R^8 mají uvedený význam.

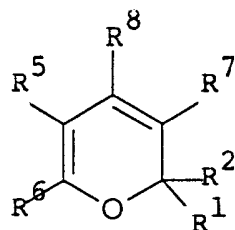
Postup a)

popisuje reakci sulfonamidu, popřípadě jedné z jeho solí obecného vzorce III s reaktivním heterocyklem obecného vzorce II. Protože reakce sulfonamidu obecného vzorce III vychází z formy soli, musí se při použití volného sulfonamidu obecného vzorce III, ve kterém M znamená atom vodíku, působením báze připravit sůl sulfonamidu obecného vzorce III, ve kterém M znamená kation, který se vyznačuje vyšší nukleofilí a tím vyšší reaktivitou. Použije-li se volný sulfonamid, ve kterém M znamená atom vodíku, dochází k deprotonizaci sulfonamidu na sůl in situ za výhodného použití takových bází, které se samy nealkylují anebo jen málo, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, stericky silně bráněný amin, například dicyklohexylamin, N,N, N-dicyklohexylethylamin nebo jiné silné dusíkaté báze s malou nukleofilí, například DBU, N,N',N'''-triisopropylguanidin atd. Mohou být

ovšem pro reakci použity také jiné obvykle používané báze, jako terc.butylát draselný, methylát sodný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, hydroxidy alkalických kovů jako například hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, nebo hydroxidy kovů alkalických zemin, například hydroxid vápenatý.

Přitom se pracuje s výhodou v polárních organických rozpouštědlech, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid, tetramethylmočovina, triamid hexamethylfosforečné kyseliny, tetrahydrofuran, dimethoxyethan, toluen, v halogenovaném uhlovodíku, jako je chloroform nebo methylenchlorid atd., Principiálně je ale možno pracovat také v polárních protických rozpouštědlech, jako je voda, methanol, ethanol, isopropanol, ethylenglykol nebo jejich oligomery a jejich odpovídající poloethery nebo ethery. Reakce se provádí s výhodou v teplotním rozmezí od -10 do 140 °C, zejména s výhodou od 20 do 100 °C. Účelně se může postup a) provádět také za podmínek dvoufázové katalýzy.

Sloučeniny obecného vzorce II se získávají metodami známými z literatury, například z odpovídajících nenasyčených sloučenin obecného vzorce X



(X),

působením anorganického nebo organického peroxidu, jako například peroxidu vodíku, MCPBA, peroctové kyseliny. Připojení halogenu/OH je možno dosáhnout též reakcí sloučeniny obecného vzorce X s NCS, NBS, chlorem nebo bromem ve vodných rozpouštědlech. V případě epoxidu (R⁷ a L tvoří epoxidový kruh)

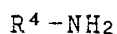
se může tento získat z hydrohalogenidu odštěpením H-halogenu různými bázemi. S výhodou se pracuje v rozpouštědle, které je dostatečně inertní vůči těmto halogenačním nebo oxidačním reagentům, jako například v DMSO nebo v halogenovaných uhlovodících jako je chloroform, methylenchlorid.

Postup b)

popisuje o sobě známou a často používanou reakci reaktivní sulfonylové sloučeniny obecného vzorce V, zejména chlorsulfonylové sloučeniny, ve které W znamená atom chloru, s aminoderivátem obecného vzorce IV na odpovídající sulfonamidový derivát obecného vzorce I. Reakce může být v zásadě provedena bez rozpouštědel, avšak tyto reakce se ve většině případů provádějí s použitím rozpouštědla.

Reakce se provádí s výhodou s použitím polárního rozpouštědla, s výhodou za přítomnosti báze, která může být s výhodou sama použita jako rozpouštědlo, například za použití triethylaminu, zejména pyridinu a jeho homologů. Rovněž používaná rozpouštědla jsou například voda, alifatické alkoholy, například methanol, ethanol, isopropanol, sek.butanol, ethylenglykol a jeho monomerní a oligomerní monoalkylethery a dialkylethery, tetrahydrofuran, dioxan, dialkylované amidy jako DMF, DMA, jakož i TMU a HMPT. Pracuje se přitom při teplotě od 0 do 160 °C, s výhodou od 20 do 100 °C.

Aminoderiváty obecného vzorce IV se získají způsobem známým z literatury s výhodou reakcí reaktivních sloučenin obecného vzorce II s R^1 , R^2 , R^5 , R^6 a L v uvedeném významu buď s amoniakem nebo s aminem obecného vzorce XI



(XI),

ve kterém má R^4 shora uvedený význam.

03.08.98

Postup c)

představuje o sobě známou alkylační reakci sulfonamidu popřípadě jedné z jeho solí obecného vzorce VI s alkylačním činidlem obecného vzorce VII. Podle analogie s postupem a) platí pro postup c) již pod postupem a) podrobně popsané reakční podmínky.

Příprava sulfonamidových derivátů obecného vzorce VI a jejich prekurzorů byla již popsána u postupu b). Sloučeniny obecného vzorce VII se připravují podle analogických předpisů popsaných v literatuře, popřípadě jak je popsáno pod postupem a), s výhodou z odpovídajících hydroxysloučenin obecného vzorce VII, ve kterém L je hydroxylová skupina).

Postup d)

popisuje další chemickou přeměnu sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu na jiné sloučeniny obecného vzorce I elektrofilními substitučními reakcemi v jedné nebo více polohách označených jako R⁵ až R⁸, které vždy znamenají atom vodíku.

Výhodné substituční reakce jsou:

1. aromatická nitrace za účelem vnesení jedné nebo více nitroskupin, jakož i jejich následující redukce na NH₂-,
2. aromatická halogenace, zejména za účelem vnesení atomu chloru, atomu bromu nebo atomu jodu,
3. chlorsulfonace za účelem vnesení chlorsulfonylové skupiny působením chlorsulfonové kyseliny,
4. Friedel-Craftsova acylační reakce za účelem vnesení acylačního zbytku metodami známými z literatury.

Při všech postupech může být vhodné při určitých reakčních krocích přechodně chránit funkční skupiny v molekule. Takové techniky s chránícími skupinami jsou odborníkům

běžně známé. Volba chránicí skupiny a způsoby pro jejich vnesení a odštěpení jsou v literatuře popsány a mohou být popřípadě bez potíží jednotlivému případu přizpůsobeny.

Bylo již uvedeno, že sloučeniny obecného vzorce I mají překvapivě silný a specificky blokující (uzavírací) účinek na K^+ -kanál, který je otevírán cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP) a liší se zásadně od dobře známého $K^+(ATP)$ -kanálu a že tento na tkáni tlustého střeva identifikovaný $K^+(cAMP)$ -kanál je velmi podobný, snad dokonce identický s I_{Ks} -kanálem identifikovaným na srdečním svalu. Pro sloučeniny podle vynálezu se podařilo prokázat silně blokující účinek na I_{Ks} -kanál v kardiomyocytech morčat, jakož i na I_{Ks} -kanál exprimovaný v xenopus-oocytech. V důsledku tohoto blokování $K^+(cAMP)$ -kanálu, popřípadě I_{Ks} -kanálu, vyvíjejí sloučeniny podle vynálezu v živém organismu farmakologické účinky o vysoké terapeutické použitelnosti a hodí se vynikajícím způsobem jako účinné látky léčiv pro léčbu a profylaxi různých nemocí.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se tedy vyznačují například jako nová třída účinných látek silných inhibitorů stimulované sekrece žaludečních šťáv. Sloučeniny podle vynálezu jsou v důsledku toho cenné účinné látky léčiv pro terapii a profylaxi žaludečního vředu a vředů intestinní oblasti. Pro své silné inhibiční účinky na sekreci žaludečních šťáv se hodí také jako vynikající terapeutika pro terapii a profylaxi refluxní ezofagitidy.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se vyznačují dále protiprůjmovým účinkem a jsou proto vhodné jako účinné látky léčiv pro terapii a profylaxi průjmových onemocnění.

Dále se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu hodí jako účinné látky léčiv pro terapii a profylaxi onemocnění

ní srdce a oběhu krevního. Zejména mohou být použity pro terapii a profylaxi všech typů arytmií včetně atriální, ventrikulární a supraventrikulární arytmiie, především poruch srdečního rytmu, které mohou být odstraněny prodloužením akčního potenciálu. Mohou být použity zvláště pro terapii a profylaxi atriální fibrilace (fibrilace síně) a atriálního flutteru (flutteru síně), jakož i pro terapii a profylaxi reentry-arytmií a k zabránění náhlé smrti v důsledku fibrilace komory.

I když je na trhu již řada antiarytmicky působících látek, neexistuje však žádná sloučenina, která by byla pokud se týká účinnosti, aplikační šíře a profilu vedlejších účinků opravdu vyhovující, takže dále existuje potřeba vyvinout dokonalejší antiarytmika.

Účinek řady známých antiarytmik tak zvané třídy III spočívá ve zvýšení myokardiálního refrakčního času prodloužením doby akčního potenciálu. Ten se v zásadě stanoví rozsahem repolarizujících K^+ -proudů, které vytékají různými K^+ -kanály z buňky. Zvláště velký význam se přitom přičítá tak zvanému "delayed rectifieru" I_{Kr} , který existuje ve dvou subtypech, z nichž jeden je rychle aktivovaný I_{Kr} a jeden pomalu aktivovaný I_{Ks} . Většina známých antiarytmik třídy III blokuje převážně nebo výhradně I_{Kr} (například dofetilid, d-sotalol). Ukázalo se však, že tyto sloučeniny se vyznačují při malých nebo normálních srdečních frekvencích zvýšeným proarytmickým rizikem, přičemž byly pozorovány zejména arytmiie, které se označují jako "Torsades de pointes" (D.M. Roden, "Current Status of Class III Antiarrhythmic Drug Therapy", Am.J. Cardiol. 72 (1993), 44 B až 49 B). Naproti tomu při vyšších srdečních frekvencích, popřípadě při stimulaci beta-receptorů je účinek I_{Kr} -blokátorů prodlužující akční potenciál zřetelně redukován, což se vysvětluje tím, že za těchto podmínek I_{Ks} přispívá silněji k repolarizaci. Z těchto důvodů mají substance podle vynálezu, které působí jako

I_{Ks} -blokátory, značné výhody oproti známým I_{Kr} -blokátorům. Mezitím bylo také popsáno, že existuje vztah mezi inhibičním účinkem na I_{Ks} -kanály a zamezením život ohrožujícím kardiálním arytmiím, které mohou být vyvolány například beta-adrenergní hyperstimulací (např. B. T. J. Colatsky, C. H. Follmer a C. F. Starmer "Channel Specificity in Antiarrhythmic Drug Action, Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias", Circulation 82 (1990), 2235 až 2242, A.E. Busch, K. Malloy, W.J. Groh, M.D. Varnum, J.P. Adelman a J. Maylie, "The novel class III antiarrhythmics NE-10064 a NE-10133 inhibit I_{Ks} channels in xenopus oocytes and I_{Ks} in guinea pig cardiac myocytes", Biochem. Biophys. Res. Commun. 202 (1994), 265 až 270).

Kromě toho přispívají tyto sloučeniny ke zřetelnému zlepšení srdeční insuficience, zejména městnavé srdeční insuficience (Congestive Heart Failure), s výhodou v kombinaci s účinnými látkami podporujícími kontraktilitu (látkami pozitivně inotropními), například s inhibitory fosfordiesterás.

Přes terapeuticky užitečné přednosti, kterých je možno dosáhnout bloádou I_{Ks} , je dosud popsáno jen velmi málo sloučenin, které inhibují tento subtyp "delayed rectifieru". Substance azimilid, která je ve vývoji, má sice také bloku-
jící účinek na I_{Ks} , blokuje však převážně I_{Kr} (selektivita 1 : 10). Ve WO-A-95/14470 je nárokováno použití benzodiazepinů jako selektivních blokátorů I_{Ks} . Další I_{Ks} -blokátory jsou popsány ve FEBS Letters 396 (1996), 271 až 275: "Specific blockade of slowly activating I_{Ks} channels by chromanols..." a Pflügers Arch.-Eur.J.Physiol. 429 (1995), 517 až 530: "A new class of inhibitors of cAMP-mediated Cl^- secretion in rabbit colon, acting by the reduction of cAMP-activated K^+ conductance". Rozpustnost tam popsaných sloučenin je však menší.

03.08.98

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a jejich fyziologicky přijatelné soli mohou být proto použity u zvířat, s výhodou u savců, a zejména u lidí jako léčivo samo o sobě, ve vzájemných směsích nebo ve formě farmaceutických přípravků. Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli pro použití jako léčiva, jejich použití v terapii nebo profylaxi uvedených nemocí a jejich použití pro přípravu léčiv k tomuto účelu a léčiv s účinkem blokujícím K^+ -kanály. Dále tvoří předmět vynálezu farmaceutické přípravky, které obsahují jako aktivní složku účinnou dávku nejméně jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo/a její fyziologicky přijatelné soli vedle obvyklých, farmaceuticky nezávadných nosičů a pomocných látek. Farmaceutické přípravky obsahují normálně 0,1 až 90 procent hmotnostních sloučenin obecného vzorce I nebo/a jejich fyziologicky přijatelných solí. Farmaceutické přípravky se mohou získat o sobě známým způsobem. Za tím účelem se sloučeniny obecného vzorce I nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli společně s jedním nebo více pevnými nebo kapalnými galenickými nosiči nebo/a pomocnými látkami a popřípadě v kombinaci s jinými účinnými látkami léčiv upraví do vhodné aplikační formy, popřípadě dávkovací formy, která pak může být použita jako léčivo v humánní medicíně nebo ve veterinární medicíně.

Léčiva, která obsahují sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli, mohou být aplikovány orálně, parenterálně, například intravenózně, rektálně, inhalací nebo topicky, přičemž výhodná aplikace je závislá od jednotlivého případu, např. od daného obrazu léčeného onemocnění.

Jaké pomocné látky jsou pro žádanou formu léčiva vhodné, je odborníkovi na základě jeho odborných znalostí běžně známo. Vedle rozpouštědel, gelotvorných látek, čípkových

základů, pomocných látek do tablet a jiných nosičů účinných látek mohou být použity například antioxidanty, dispergační prostředky, emulgátory, odpěňovače, chuťové korigencie, konzervační prostředky, prostředky zprostředkující rozpouštění, prostředky k dosažení depótního účinku, pufrů nebo barviva.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být kombinovány k dosažení výhodného terapeutického účinku s jinými účinnými látkami léčiv. K léčbě onemocnění srdce a oběhového ústrojí jsou tak možné výhodné kombinace s látkami účinnými na srdce a oběh krevní. Jako takové, pro onemocnění srdce a oběhového ústrojí výhodní partneři pro kombinaci přicházejí v úvahu například jiná antiarytmika, a to antiarytmika třídy I, třídy II nebo třídy III, například blokátory I_{Kr} -kanálu, například dofetilid, nebo dále látky snižující krevní tlak jako ACE-inhibitory (například enalapril, kaptopril, ramipril), antagonisté angiotensinu, aktivátory K^+ -kanálu, jakož i blokátory alfa- nebo beta-receptorů, ale také sympatomimetické a adrenergicky účinné sloučeniny, jakož i inhibitory výměny Na^+/H^+ , antagonisté kalciového kanálu, inhibitory fosfodiesterasy a jiné pozitivně inotropně účinné látky, jako například digitalisglykosidy, nebo diuretika. Dále jsou výhodné kombinace s antibioticky účinnými látkami a s antiulkusovými prostředky, například s antagonisty H_2 (např. s ranitidinem, cimetidinem, famotidinem atd.), zejména při použití k léčbě onemocnění žaludku a střev.

Pro orální aplikační formu se aktivní sloučeniny smísí s přísadami pro ně vhodnými, jako nosiči, stabilizátory nebo inertními ředidly a obvyklými metodami se zpracují na vhodné aplikační formy, jako jsou tablety, dražé, tobolky, vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosiče se mohou použít například arabská guma, magnézie, uhličitan hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukosa nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. Přitom může přípravek být ve formě jak suchého tak také vlhkého granulátu. Jako olejové

nosiče nebo jako rozpouštědla přicházejí například v úvahu rostlinné nebo živočišné oleje, jako slunečnicový olej nebo rybí tuk. Jako rozpouštědla pro vodné nebo alkoholické roztoky přicházejí v úvahu např. voda, ethanol nebo roztoky cukru nebo jejich směsi. Další pomocné látky, také pro jiné aplikační formy, jsou například polyethylenglykoly a polypropylenglykoly.

Pro subkutánní nebo intravenózní aplikaci se aktivní sloučeniny, popřípadě s k tomuto účelu obvyklými substancemi jako prostředky zprostředkujícími rozpouštění, emulgátory nebo dalšími pomocnými látkami převedou do roztoku, suspenze nebo emulze. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli se mohou také lyofilizovat a získané lyofilizáty se použijí například pro přípravu injekčních nebo infuzních přípravků. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu např. voda, fyziologický roztok nebo alkoholy, např. ethanol, propanol, glycerol, vedle toho také roztoky cukrů, jako roztoky glukosy nebo mannitolu, nebo také směsi různých jmenovaných rozpouštědel.

Jako farmaceutický přípravek pro podávání ve formě aerosolů nebo sprejů jsou vhodné například roztoky, suspenze nebo emulze účinných látek obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí ve farmaceuticky nezávadném rozpouštědle, jako zejména v ethanolu nebo ve vodě nebo ve směsi takových rozpouštědel. Přípravek může podle potřeby obsahovat také jiné farmaceutické pomocné látky jako tenzidy, emulgátory a stabilizátory, jakož i hnací plyn. Takový přípravek obsahuje účinnou látku obvykle v koncentraci asi 0,1 až 10, zejména asi 0,3 až 3 procenta hmotnostní.

Dávkování účinné látky obecného vzorce I, která má být aplikována, popřípadě jejich fyziologicky přijatelných solí záleží od jednotlivého případu a musí se jako obvykle přizpůsobit za účelem optimálního účinku danému jednotlivému

případu. Závisí tedy přirozeně od četnosti aplikace a od účinnosti a délky účinku příslušných pro terapii nebo profylaxi použitých sloučenin, ale také od druhu a závažnosti léčené nemoci, jakož i od pohlaví, stáří a individuálních příznaků léčeného člověka nebo zvířete a od toho, zda se jedná o akutní nebo profylaktickou léčbu. Obvykle činí denní dávka sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu při podávání pacientovi o hmotnosti asi 75 kg nejméně 0,001 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou nejméně 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti, zejména nejméně 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti, až maximálně 100 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou až maximálně 20 mg/kg tělesné hmotnosti, zejména až maximálně 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávka může být podána ve formě jednotlivé dávky nebo může být rozdělena na více, například dvě, tři nebo více jednotlivých dávek. Zejména při léčbě akutních případů poruch srdečního rytmu, například na jednotce intenzivní péče, může být výhodné také podávání injekcí nebo infuzí, například intravenózní trvalou infuzí.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli inhibují selektivně $K^+(cAMP)$ -kanály, popřípadě I_{Ks} -kanály. Na základě této vlastnosti mohou být použity kromě jako účinné látky léčiv v humánní medicíně a ve veterinární medicíně také jako vědecký nástroj nebo pomocný prostředek pro biochemické pokusy, při nichž mají být ovlivněny kaliové kanály, jakož i pro diagnostické účely, např. v diagnostice buněčných nebo tkáňových vzorků. Dále mohou být použity, jak shora zmíněno, jako meziprodukty pro přípravu dalších účinných látek léčiv.

Vysvětlení v textu použitých zkratk

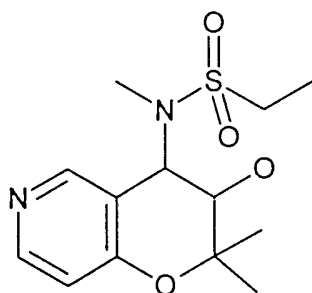
DMA	dimethylacetamid
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
HMPT	triamid hexamethylfosforečné kyseliny

MCPBA m-chlorperbenzoová kyselina
 NBS N-bromsukcinimid
 NCS N-chlorsukcinimid
 TEA triethylamin
 THF tetrahydrofuran
 TMU tetramethylmočovina

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

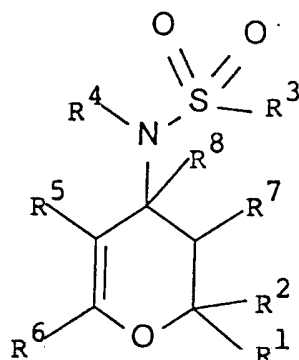
(3-hydroxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano(3,2-c)pyridin-4-yl)-methyamid kyseliny ethansulfonové



K suspenzi 27 mg (0,7 mmol) NaH (60%-ního) v 1,5 ml DMSO se přidá roztok 480 mg (3,5 mmol) N-methylethylsulfonamidu v 0,75 ml DMSO. Míchá se 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá po kapkách roztok 0,48 g (2,7 mmol) 2,2-dimethyl-1a,7b-dihydro-2H-1,3-dioxa-6-aza-cyklopropa(a)nafthalenu (vyrobeného analogicky s G.Burell a spol., J. Med. Chem. 33 (1990) 3023 až 3027) v 6 ml DMSO. Zahřívá se 4 hodiny na 60 °C a pak se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se uloží na ledovou vodu a extrahuje se ethylacetátem. Po odstranění LM ve vakuu se získaná pevná látka smíchá se směsí heptanu a ethylacetátu a odsaje se. Získá se 400 mg (67 %) (3-hydroxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano(3,2-c)pyridin-4-yl)-methyamid kyseliny ethansulfonové ve formě pevné látky o bodu tání 163 °C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I



(I),

ve kterém znamenají

R¹ a R²

nezávisle na sobě atom vodíku, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃, methylové skupiny, methoxy skupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

nebo

R¹ a R²

dohromady alkylenový řetězec obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomů uhlíku,

přičemž jedna methylenová skupina alkylenového řetězce může být nahrazena skupinami -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- nebo -NR¹⁰-,

R¹⁰ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

03.08.98

- R^3 $R^{12}-C_aH_{2a}(NR^{13})_m-$,
 R^{12} atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinou obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CF_3 , C_2F_5 nebo C_3F_7 ,
 a nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,
 m nulu nebo číslo 1,
 R^{13} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku
nebo
 R^{12} a R^{13} dohromady alkylenový řetězec obsahující 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku,
příčemž jedna methylenová skupina alkylenové skupiny může být nahrazena skupinami $-O-$, $-(SO_{nula}, 1 \text{ nebo } 2)-$, $-CO-$ nebo $-NR^{10}-$,
 R^{10} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,
- R^4 $R^{14}-C_rH_{2r}$,
 r nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 nebo 20,
 R^{14} atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,
která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny, methylsulfonylové skupiny a methylsulfonylaminové skupiny,

03.08.98

příčemž jedna methylenová skupina skupiny C_rH_{2r} může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR^{11}-$, $-(SO_{n1}a, 1 \text{ nebo } 2)-$ nebo $-NR^{11}-$,

R^{11} atom vodíku nebo $-(CaH_{2a})-R^{10}$,
příčemž jedna methylenová skupina skupiny CaH_{2a} může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $NR^{10}-$ nebo $-CONR^{10}-$,
 R^{10} atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku

nebo

R^3 a R^4

dohromady alkylenový řetězec obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku,

příčemž jedna methylenová skupina alkylenového řetězce může být nahrazena skupinami $-O-$, $-(SO_{n1}a, 1 \text{ nebo } 2)-$, $-CO-$ nebo $-NR^{11}$,

R^{11} atom vodíku nebo $-(CaH_{2a})-R^{10}$,
příčemž jedna methylenová skupina ze skupiny CaH_{2a} může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, NR^{10} nebo $-CONR^{10}-$,

R^{10} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku

R^5 a R^6

$-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=N-$,
 $-CR^{15}=CR^{16}=N-CR^{17}-$,
 $-CR^{15}=N-CR^{17}=N-$
 $-CR^{15}=N-N=CR^{17}-$,
 $-N=-CR^{16}-CR^{17}=N-$ nebo
 $-S-CR^{15}=CR^{16}-$

R^{15} , R^{16} a R^{17}

nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou

skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CN, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, N₃, NO₂, -CONR¹⁹R²¹, -COOR²¹, R²²-C₆H₄-Z- nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃, methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

R¹⁹ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R²¹ atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo -C₆H₄-NR¹⁹R²⁰

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃, methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

R²⁰

atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

u číslo 2 nebo 3,

R²² atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, -COOR²¹, CONR¹⁹R²¹, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu,

1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

S nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

Z $-(\text{S}(\text{O})_{n1}, 1 \text{ nebo } 2)-$, $-\text{CO}-$,
 $-\text{SO}(0, 1 \text{ nebo } 2)-\text{NR}^{11}-$, $-\text{SO}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-$,
 $-\text{NR}^{11}-$ nebo $-(\text{CO}-\text{NR}^{11})-$,

R^7 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkokyskupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxyskupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^8 atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

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

R^1 a R^2

nezávisle na sobě atom vodíku, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny

lové skupiny,

nebo

R^1 a R^2

dohromady alkylenový řetězec obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomů uhlíku,

příčemž jedna methylenová skupina alkylenového řetězce může být nahrazena skupinami -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- nebo -NR¹⁰-,

R^{10} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku

R^3 $R^{12}-CaH_2a(NR^{13})_m-$,

R^{12} atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CF₃, C₂F₅ nebo C₃F₇,

a nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m nulu nebo číslo 1,

R^{13} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,

R^4 $R^{14}-CrH_2r,$

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

R^{14} atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃, methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny, methylsulfonylové skupiny a methylsulfonylaminoskupiny, příčemž jedna methylenová skupina ze

skupiny C_6H_5 může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR^{11}-$, $-(SO_n)_{1a}$, 1 nebo 2) - nebo $-NR^{11}-$,

R^{11} atom vodíku nebo $-(C_6H_5)_a-R^{10}$,
příčemž jedna methylenová skupina ze skupiny C_6H_5 může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $NR^{10}-$ nebo $-CONR^{10}-$,
a nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

R^5 a R^6

$-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=N-$,
 $-CR^{15}=CR^{16}-N=CR^{17}-$,
 $-CR^{15}=N-CR^{17}-N-$,
 $-CR^{15}=N-N=CR^{17}-$,
 $-N=CR^{16}-CR^{17}=N-$ nebo
 $-S-CR^{15}=CR^{16}-$,

R^{15} , R^{16} , R^{17}

nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CN , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , N_3 , NO_2 , $-CONR^{19}R^{21}$, $-COOR^{21}$, $R^{22}-C_6H_5-Z-$ nebo fenyllovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

R^{19} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsa-

R²¹ hující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,
atom vodíku, methylovou skupinu, ethylo-
vou skupinu, fenylovou skupinu nebo sku-
pinu $-C_6H_5-NR^{19}R^{20}$,

u číslo 2 nebo 3,

R²⁰ atom vodíku nebo alkylovou skupinu
obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlí-
ku,

příčemž fenylová skupina je nesub-
stituovaná nebo substituovaná 1 ne-
bo 2 substituenty zvolenými ze sku-
piny sestávající z atomu fluoru,
atomu chloru, atomu bromu, atomu
jodu, CF_3 , methylové skupiny, me-
thoxyskupiny, sulfamoylové skupiny
nebo methylsulfonylové skupiny,

R²² atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsa-
hující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku,
 $-COOR^{21}$, $CONR^{19}R^{21}$, thienylovou skupinu,
imidazolylovou skupinu, pyridylovou sku-
pinu, chinolylovou skupinu, isochinolylo-
vou skupinu, piperidylovou skupinu,
1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolino-
vou skupinu, N-methylpiperazinovou skupi-
nu, CF_3 , C_2F_5 nebo C_3F_7 nebo fenylovou
skupinu,

která je nesubstituovaná nebo
substituovaná 1 nebo 2 substituenty
zvolenými ze skupiny sestávající z
atomu fluoru, atomu chloru, atomu
bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové
skupiny, methoxyskupiny, sulfamoy-
lové skupiny nebo methylsulfonylové
skupiny,

S nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

Z $-(S(O)_n)_{n=1, 1 \text{ nebo } 2}-$, $-CO-$, $-SO_2-NR^{11}-$,

03.08.98

- SO₂-O-, -O-, -NR¹¹- nebo -(CO-NR¹¹)-,
- R⁷ atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, acyloxy skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
- R⁸ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,
- a jejich fyziologicky přijatelné soli.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2, ve kterém znamenají

R¹ a R²

nezávisle na sobě atom vodíku, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃, methylové skupiny, methoxy skupiny, sulfamoylové skupiny a methylsufonylové skupiny

nebo

R₁ a R₂

dohromady alkylenový řetězec obsahující 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 atomů uhlíku,

přičemž jedna methylenová skupina alkylenového řetězce může být nahrazena skupinami -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- nebo -NR¹⁰-,

R¹⁰ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku

R³ R¹²-CaH₂a(NR¹³)_m-,

R¹² atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CF₃, C₂F₅ nebo C₃F₇,

a nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

- m nulu nebo číslo 1,
- R^{13} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,
- R^4 $R^{14}-C_rH_{2r}$,
- r číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 nebo 20,
- R^{14} atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,
- která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny, methylsulfonylové skupiny a methylsulfonylaminoskupiny,
- příčemž jedna methylenová skupina ze skupiny C_rH_{2r} může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-CO-NR^{11}-$, $-(SO_{n+1})_a$, 1 nebo 2)- nebo $-NR^{11}-$,
- R^{11} atom vodíku nebo $-(C_aH_{2a})-R^{10}$,
- příčemž jedna methylenová skupina ze skupiny C_aH_{2a} může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $NR^{10}-$ nebo $-CONR^{10}-$,
- R^5 a R^6
- $-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=N-$ nebo
- $-CR^{15}=CR^{16}-N=CR^{17}-$,
- R^{15} , R^{16} , R^{17}
- nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru,

atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CN, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, N₃, NO₂, -CONR¹⁹R²¹, -COOR²¹, R²²-C₈H_{2s}-Z- nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃, methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

R¹⁹ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R²¹ atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo skupinu -C₆H_{2u}--NR¹⁹R²⁰,

u číslo 2 nebo 3,

R²⁰ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃, methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny nebo methylsulfonylové skupiny,

R²² atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, -COOR²¹, CONR¹⁹R²¹, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, piperidylovou skupinu,

1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF_3 , C_2F_5 nebo C_3F_7 nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny nebo methylsulfonylové skupiny,

S nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

Z $-(S(O)_n)_{n=1, 2}-$ $-CO-$, $-SO_2-NR^{11}-$, $-SO_2-O-$, $-O-$, $-NR^{11}-$ nebo $-(CO-NR^{11})-$,

R^7 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkokyskupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^8 atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

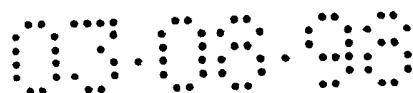
4. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1, 2 nebo 3, ve kterém znamenají

R^1 a R^2

nezávisle na sobě atom vodíku, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny

nebo



R¹ a R²

dohromady alkylenový řetězec obsahující 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,

příčemž jedna methylenová skupina alkylenového řetězce může být nahrazena skupinami -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂- nebo -NR¹⁰-,

R¹⁰ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku

R³ R¹²-CaH_{2a}-,

R¹² atom vodíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CF₃, C₂F₅ nebo C₃F₇,

a nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

R⁴ R¹⁴-C_rH_{2r},

r číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 nebo 13,

R¹⁴ atom vodíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, piperidylovou skupinu, 1-pyrrolidinylovou skupinu, N-morfolinovou skupinu, N-methylpiperazinovou skupinu, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF₃, methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny, methylsulfonylové skupiny a methylsulfonylaminoskupiny,

příčemž jedna methylenová skupina ze skupiny C_rH_{2r} může být nahrazena skupinami -O-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-O-, -CO-NR¹¹-, -(SO_nu_{1a}, 1 nebo 2)- nebo -NR¹¹-,

R¹¹ atom vodíku nebo -(CaH_{2a})-R¹⁰,

příčemž jedna methylenová skupina

ze skupiny C_6H_5 může být nahrazena skupinami $-O-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CO-$, $-CO-O-$, $-O-$, $CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, NR^{10} nebo $-CONR^{10}-$,

R^{10} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^5 a R^6

$-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=N-$ nebo

$-CR^{15}=CR^{16}-N=CR^{17}-$,

R^{15} , R^{16} , R^{17}

nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, CN , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , N_3 , NO_2 , $-CONR^{19}R^{21}$, $-COOR^{21}$, $R^{22}-C_6H_5-Z-$ nebo fenylovou skupinu,

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny a methylsulfonylové skupiny,

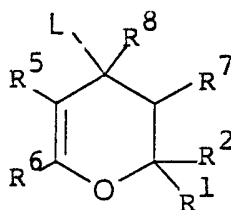
R^{19} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R^{21} atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, atomu jodu, CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, sulfamoylové skupiny nebo

methylsulfonylové skupiny,
 $R^{2,2}$ atom vodíku,
 s nulu, číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
 Z $-(S(O)_n)_{n=1, 1 \text{ nebo } 2}-$ $-CO-$, $-SO_2-NR^{1,1}-$,
 $-SO_2-O-$, $-O-$, $-NR^{1,1}-$ nebo $-(CO-NR^{1,1})-$,
 R^7 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,
 R^8 atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku,
a jejich fyziologicky přijatelné soli.

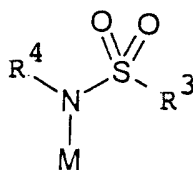
5. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že se
a) sloučenina obecného vzorce II



(II),

ve kterém

R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají uvedený význam a
 L je obvyklá odstupující skupina, zejména atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, $MeSO_2-O-$, p -toluensulfonyloxyskupina nebo
 R^7 a L dohromady tvoří epoxidový kruh,
nechá reagovat o sobě známým způsobem se sulfonamidem nebo jeho solí obecného vzorce III



(III)

03.08.98

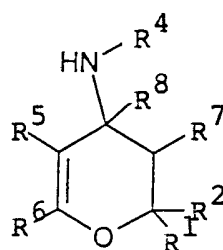
ve kterém

R^3 a R^4 mají uvedený význam a

M znamená atom vodíku nebo s výhodou atom kovu, zejména s výhodou atom lithia, atom sodíku nebo atom draslíku,

nebo že se

b) sloučenina obecného vzorce IV

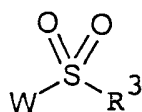


(IV),

ve kterém

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají uvedený význam,

nechá reagovat s derivátem sulfonové kyseliny obecného vzorce V



(V),

ve kterém

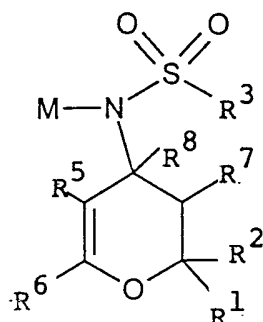
R^3 má uvedený význam a

W je nukleofugní odstupující skupina, jako atom fluoru, atom bromu, 1-imidazolylová skupina, zejména ale atom chloru,

nebo že se

c) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI

03.08.98



(VI),

ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 a M mají uvedený význam, o sobě známým způsobem ve smyslu alkylační reakce s alkylačním činidlem obecného vzorce VII

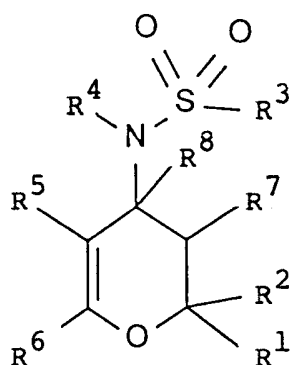


(VII),

ve kterém mají R^4 s výjimkou atomu vodíku a L uvedený význam,

nebo že se

d) ve sloučenině obecného vzorce I



(I),

ve kterém mají R^1 až R^4 , R^7 a R^8 uvedený význam, provede nejméně v jedné z poloh R^5 , R^6 , R^7 kruhového systému R^5 až R^6 elektrofilní substituční reakce, pokud tato poloha znamená atom vodíku a zbývající substituenty R^1 až R^8 mají uvedený význam.

6. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 a jejich fyziologicky přijatelné soli pro použití jako léčiva.

7. Farmaceutický přípravek, vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství nejméně jedné sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo/ její fyziologicky přijatelné soli jako aktivní látky společně s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo pomocnými látkami a popřípadě ještě s jedním nebo několika jinými farmakologicky účinnými látkami.

8. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo/a její fyziologicky přijatelné soli pro přípravu léčiva s účinkem blokujícím K^+ -kanály pro terapii nebo profylaxi nemocí ovlivněných K^+ -kanály.

9. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo/a její fyziologicky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro terapii, nebo profylaxi poruch srdečního rytmu, které mohou být odstraněny prodloužením akčního potenciálu.

10. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva pro léčbu nebo profylaxi atriální fibrilace nebo atriálního flutteru.

11. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo /a její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčiva pro inhibici sekrece žaludečních šťáv.

12. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo/a její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčiva pro léčbu nebo profylaxi žaludečních vředů nebo vředů intestinální oblasti.

13. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčiva pro léčbu nebo profylaxi refluxní ezofagitidy.

14. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo/a její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčiva pro terapii nebo profylaxi průjmových onemocnění.

15. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo/a její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčiva pro terapii nebo profylaxi všech typů arytmií včetně atriálních, ventrikulárních a supraventrikulárních arytmií. .

16. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo/a její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčiva pro terapii nebo profylaxi reentry-arytmií nebo k zamezení náhlé smrti v důsledku fibrilace komory.

17. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo/a její fyziologicky vyhovující soli k přípravě léčiva pro terapii srdeční insuficience, zejména městnavé srdeční insuficience.

18. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo/a její fyziologicky přijatelné soli pro blokování kaliového kanálu, který je otevírán cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP).

19. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 nebo/a její fyziologicky přijatelné soli k přípravě léčiva pro inhibici stimulované sekrece žaludečních šťáv, pro terapii nebo profylaxi žaludečního vředu nebo vředu intestinní oblasti, refluxní ezofagitidy, průjmových onemocnění, pro terapii nebo profylaxi arytmií, včetně atriálních, ventrikulárních a supraventrikulárních arytmií, atriální fibrilace a atriálního flutteru a reentry-arytmií nebo k zamezení

03.08.98

náhlé smrti v důsledku fibrilace komory.

20. Léčivo obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4.

zastupuje