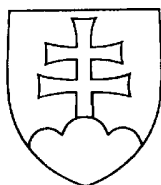


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **31. 5. 2002**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 28 331.8**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **12. 6. 2001**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 6. 2004**  
Vestník ÚPV SR č.: **6/2004**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky  
v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: **PCT/EP02/05956**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: **WO02/100825**

(11), (21) Číslo dokumentu:

**1522-2003**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

**C07D215/36**

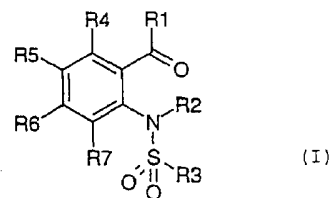
(71) Prihlasovateľ: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, Frankfurt, DE;**

(72) Pôvodca: **Brendel Joachim, Bad Vilbel, DE;**  
**Böhme Thomas, Rüsselsheim, DE;**  
**Peukert Stefan, Frankfurt, DE;**  
**Kleemann Heinz-Werner, Bischofsheim, DE;**

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

(54) Názov: **Amidy kyseliny antranilovej s heteroarylsulfonylovým postranným reťazcom, ich použitie ako liečiv alebo diagnostik a farmaceutické prostriedky s ich obsahom**

(57) Anotácia:  
Opísané sú amidy antranilových kyselín s heteroarylsulfonylovým postranným reťazcom všeobecného vzorca (I), ich použitie ako liečiv a farmaceutické prostriedky s ich obsahom. Amidy antranilových kyselín vykazujú účinok na Kv1.5 draslíkový kanál a inhibujú v predsieni ľudského srdca draslíkový prúd označovaný ako ultra-rapidly activating delayed rectifier. Zlúčeniny sú preto obzvlášť vhodné ako antiarytmicky účinné látky, najmä na terapiu a profylaxiu atriálnych arytmií ako atriálnej fibrilácie alebo atriálneho flutteru.



Amidy kyseliny antranilovej s heteroarylsulfonylovým postranným reťazcom, ich použitie ako liečiv alebo diagnostík a farmaceutické prostriedky s ich obsahom

### Oblasť techniky

Vynález sa týka amidov kyseliny antranilovej s heteroarylsulfonylovým postranným reťazcom, to znamená zlúčenín všeobecného vzorca I definovaného ďalej, spôsobu ich prípravy, ich použitia ako liečiv, najmä antiarytmík, alebo diagnostík a farmaceutických prostriedkov s ich obsahom.

### Doterajší stav techniky

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu pôsobia na tzv. Kv1.5-draslíkový kanál a inhibujú draslíkový prúd označovaný ako "ultra-rapidly activating delayed rectifier" (ultrarýchlo sa aktivujúci oneskorený usmerňovač) v srdcovej predsieni človeka. Tieto zlúčeniny sú preto obzvlášť vhodné ako nové antiarytmické účinné látky, najmä na ošetrovanie a profylaxiu predsieňových arytmií, napríklad fibrilácie siení (atriálna fibrilácia, AF) alebo flutteru siení (atriálny flutter).

Atriálna fibrilácia (AF) a atriálne fluttery sú najčastejšími neustávajúcimi srdcovými arytmiami. Výskyt sa zvyšuje so zvyšujúcim sa vekom a často vedie k fatálnym následkom, ako je napríklad mozgová mŕtvica. AF postihuje cca 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 opakovaného 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" vzruchové vlny. Tieto reentry sa vyskytujú potom, keď srdcové tkanivo vykazuje pomalú vodivosť a súčasne veľmi krátke refrakterné periódy. Predĺženie refrakterného času myokardu prostredníctvom predĺženia akčného potenciálu je uznávaným mechanizmom, ako ukončiť arytmiu resp. 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  $K^+$ -prúdov, 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 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  $I_{K_r}$ -blokátorov zistil pokles účinnosti za podmienok tachykardie, za ktorých je pôsobenie práve potrebné ("negative use-dependence").

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

"Obzvlášť rýchlo" sa aktivujúci a veľmi pomaly inaktivujúci komponent oneskoreného usmerňovača  $I_{K_{ur}}$  (= ultrarýchlo sa aktivujúci oneskorený usmerňovač; ultra-rapidly activating delayed rectifier), ktorý zodpovedá kanálu  $K_{v1.5}$ , hrá pre čas trvania

repolarizácie v ľudskej predsieni obzvlášť veľkú úlohu. Inhibícia  $I_{K_{ur}}$  draslíkového prúdu smerom von tak predstavuje v porovnaní s inhibíciou  $I_{K_r}$ , resp.  $I_{K_s}$ , obzvlášť účinný spôsob predĺženia atriálneho akčného potenciálu, a tým ukončenie, resp. zabránenie, atriálnych arytmií. Matematické modely ľudského akčného potenciálu ukazujú, že by pozitívny účinok blokády  $I_{K_{ur}}$  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  $I_{K_r}$  a  $I_{K_s}$ , ktoré sa vyskytujú tiež v ľudskej komore, síce  $I_{K_{ur}}$  hrá významnú úlohu v ľudskej predsieni, avšak nie v komore. Vzhľadom na to je pri inhibícii prúdu  $I_{K_{ur}}$ , oproti blokáde  $I_{K_r}$  alebo  $I_{K_s}$ , riziko proarytmického pôsobenia na komoru už dopredu vylúčené (Z. Wang a kol., Circ. Res. 73, 1993, 1061 až 1076: "Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes"; G.R. Li a kol., Circ. Res. 78, 1996, 689 až 696: "Evidence for Two Components of Delayed Rectifier  $K^+$ -Current in Human Ventricular Myocytes"; G.J. Amos a kol., J. Physiol. 491, 1996, 31 až 50: "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes").

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

V dokumente WO 98 04 521 sú nárokované aminoindány ako blokátory draslíkových kanálov, ktoré blokujú Kv1.5-kanál. V prihláškach WO 98 18 475 a WO 98 18 476 sa nárokuje použitie rôznych pyridazinónov a fosfinoxidov ako antiarytmík, ktoré majú

pôsobit' prostredníctvom blokády  $IK_{ur}$ . Rovnaké zlúčeniny však sú pôvodne opísané tiež ako imunosupresíva (WO 96 25 936). Zlúčeniny opísované v skôr uvedených prihláškach sú štruktúrne celkom odlišné od zlúčenín podľa predloženého vynálezu.

Teraz sa prekvapujúco zistilo, že tu opísované amidy kyseliny antranilovej s postranným heteroarylsulfonylovým reťazcom 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.

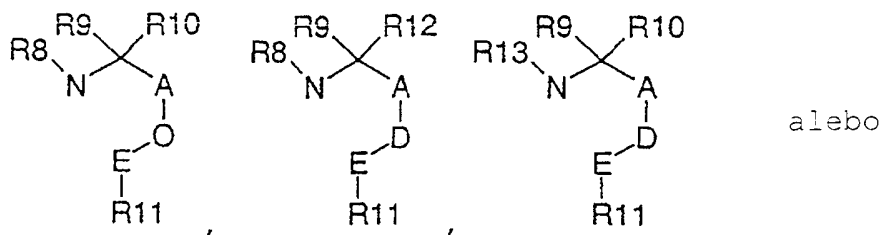
Zlúčeniny podľa vynálezu nie sú doteraz známe. Niektoré štruktúrne príbuzné zlúčeniny sú opísané v dokumentoch WO 0002851, EP 0 686 625 A1 a EP 0 947 500 A1. U tu opísovaných derivátov kyseliny antranilovej však nie sú známe žiadne účinky v zmysle blokácie draslíkových kanálov.

### Podstata vynálezu

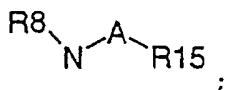
Predložený vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I



v ktorom



R1 znamená skupinu



- A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;  
 n je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;
- D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;
- E znamená skupinu  $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ;  
 m je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;
- R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;  
 p je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;
- R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,  
 pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{NO}_2$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;
- R9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka;
- R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,  
 pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru,

ru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $NO_2$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COOMe$ , skupiny  $CONH_2$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylovej skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylovej skupiny, metylsulfonylovej skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R11 znamená cykloalkylovú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, tienylovú skupinu, furylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, tienylová skupina, furylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $NO_2$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R12 znamená alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroary-

lová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $NO_2$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COOMe$ , skupiny  $CONH_2$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R13 znamená skupinu  $C_pH_{2p}-R_{14}$ ;

p je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

R15 znamená cykloalkylovú skupinu s 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka;

R2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

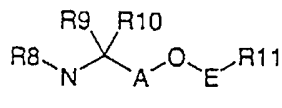
pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $NO_2$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COOMe$ , skupiny  $CONH_2$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminové skupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, skupinu  $CF_3$ , skupinu  $OCF_3$ , skupinu  $NO_2$ , skupinu  $CN$ , skupinu  $COOMe$ , skupinu  $CONH_2$ , skupinu  $COMe$ , skupinu  $NH_2$ , skupinu  $OH$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;



ako aj ich farmaceuticky prijateľných solí, ako aj ich použitia, najmä ako liečiv.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom



R1 znamená skupinu

;

A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0, 1, 2 alebo 3;

E znamená skupinu  $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ;

m je 0, 1, 2 alebo 3;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p je 0, 1, 2 alebo 3;

R14 znamená cykloalkylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka;

R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo

3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COOMe$ , skupiny  $CONH_2$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, tienylovú skupinu, furylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinyllovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, tienylová skupina, furylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinyllová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

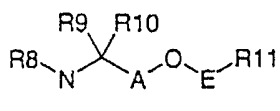
pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny

OCF<sub>3</sub>, skupiny CN, skupiny COOMe, skupiny CONH<sub>2</sub>, skupiny COMe, skupiny NH<sub>2</sub>, skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, skupinu OCF<sub>3</sub>, skupinu CN, skupinu COMe, skupinu OH, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxy skupinu, etoxy skupinu, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom



R1 znamená skupinu ;

A znamená skupinu -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n je 0 alebo 1;

E znamená skupinu -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m je 0 alebo 1;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF<sub>3</sub>, skupiny OCF<sub>3</sub>, skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxy skupiny, etoxy skupiny, dimetylaminoskupiny,

sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R9 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo sú substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

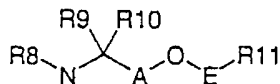
R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , skupinu  $OCF_3$ , skupinu CN, skupinu COMe, skupinu OH, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimethylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Obzvlášť výhodné sú najmä zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom



R1 znamená skupinu

A znamená skupinu  $-C_nH_{2n}-$ ;

n je 0 alebo 1;

E znamená skupinu  $-C_mH_{2m}-$ ;

m je 0 alebo 1;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2

substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R9 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

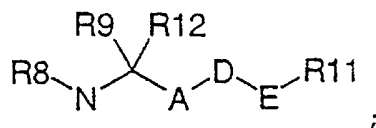
R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

- R2 znamená atóm vodíka;
- R3 znamená heteroarylovú skupinu,  
 pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF<sub>3</sub>, skupiny OCF<sub>3</sub>, skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;
- R4 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu;
- R5 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupinu COMe, skupinu OCF<sub>3</sub>, skupinu CN alebo skupinu OH;
- R6 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;
- R7 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu, etylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Výhodné sú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom



R1 znamená skupinu

A znamená skupinu -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n je 0, 1, 2 alebo 3;

D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E znamená skupinu -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m je 0, 1, 2 alebo 3;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-R14;

p je 0, 1, 2 alebo 3;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COOMe, skupiny  $CONH_2$ , skupiny COMe, skupiny  $NH_2$ , skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, skupiny  $NH_2$ , skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

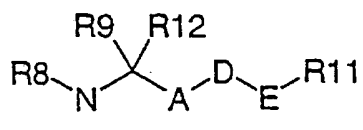


- R12 znamená alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu, pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;
- R2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka;
- R3 znamená heteroarylovú skupinu, pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;
- R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , skupinu  $\text{OCF}_3$ , skupinu  $\text{CN}$ , skupinu  $\text{COMe}$ , skupinu  $\text{OH}$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxy skupinu, etoxy skupinu, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Obzvlášť výhodné sú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca I,

v ktorom



R1 znamená skupinu

A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0 alebo 1;

D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E znamená skupinu  $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ;

m je 0 alebo 1;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R9 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyri-

dazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R12 znamená alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, etinylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

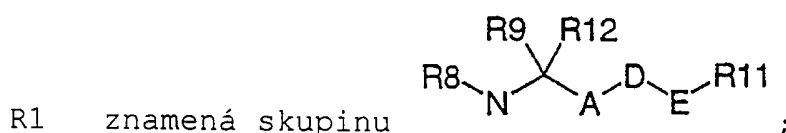
pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , skupinu  $OCF_3$ , skupinu CN, skupinu COMe, skupinu OH, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4

atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimetylamino-  
skupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu ale-  
bo metylsulfonylaminoskupinu;

a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Obzvlášť výhodné sú tiež najmä zlúčeniny všeobecného vzorca  
I, v ktorom



A      znamená skupinu  $-C_nH_{2n}-$ ;

n      je 0 alebo 1;

D      znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E      znamená skupinu  $-C_mH_{2m}-$ ;

m      je 0 alebo 1;

R8      znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami  
uhlíka alebo skupinu  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p      je 0 alebo 1;

R14      znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo hete-  
roarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylo-  
vá skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2  
substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluó-  
ru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN,  
skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny,  
dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové  
skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R9      znamená atóm vodíka, etylovú skupinu alebo metylovú skupinu;

R11      znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú sku-  
pinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyrida-  
zinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu,

chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R12 znamená alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, etinylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

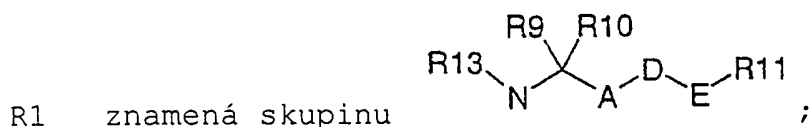
R4 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ ,

metylovú skupinu alebo metoxyskupinu;

- R5 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupinu COMe, skupinu OCF<sub>3</sub>, skupinu CN alebo skupinu OH;
- R6 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;
- R7 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu, etylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;

a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Rovnako tak sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom



A znamená skupinu -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

n je 0, 1, 2 alebo 3;

D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E znamená skupinu -C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-;

m je 0, 1, 2 alebo 3;

R9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka;

R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF<sub>3</sub>, skupiny OCF<sub>3</sub>, skupiny CN, skupiny COOMe, skupiny CONH<sub>2</sub>, skupiny COMe, skupiny NH<sub>2</sub>,

skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamino skupiny;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, tienylovú skupinu, furanylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, tienylová skupina, furanylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, skupiny  $NH_2$ , skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamino skupiny;

R13 znamená skupinu  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p je 0, 1, 2 alebo 3;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COOMe, skupiny  $CONH_2$ , skupiny COMe, skupiny  $NH_2$ ,

skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

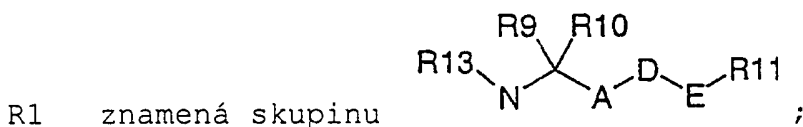
R2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu, pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COOMe, skupiny  $CONH_2$ , skupiny COMe, skupiny  $NH_2$ , skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , skupinu  $OCF_3$ , skupinu CN, skupinu COMe, skupinu OH, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxy skupinu, etoxy skupinu, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Rovnako tak sú obzvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom



A znamená skupinu  $-C_nH_{2n}-$ ;

n je 0 alebo 1;

D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E znamená skupinu  $-C_mH_{2m}-$ ;



m je 0 alebo 1;

R9 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

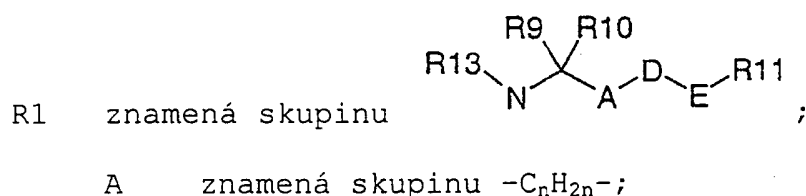
R13 znamená skupinu  $C_pH_{2p}$ -R14;

p je 0 alebo 1;

- R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,
- pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylamínoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamínoskupiny;
- R2 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;
- R3 znamená heteroarylovú skupinu,
- pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylamínoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny alebo metylsulfonylamínoskupiny;
- R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , skupinu  $\text{OCF}_3$ , skupinu  $\text{CN}$ , skupinu  $\text{COMe}$ , skupinu  $\text{OH}$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimetylamínoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylamínoskupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Rovnako tak sú obzvlášť výhodné najmä zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom



n je 0 alebo 1;

D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E znamená skupinu  $-C_mH_{2m}-$ ;

m je 0 alebo 1;

R9 znamená atóm vodíka, etylovú skupinu alebo metylovú skupinu;

R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahrňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinyllovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinyllová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahrňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R13 znamená skupinu  $C_pH_{2p}-R_{14}$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R2 znamená atóm vodíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R4 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu alebo metoxyskupinu;

R5 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupinu COMe, skupinu  $OCF_3$ , skupinu CN alebo skupinu OH;

R6 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;

R7 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu, etylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Rovnako tak sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R1 znamená skupinu  $\overset{\text{R8}}{\text{N}}-\overset{\text{A}}{\text{---}}-\text{R15}$ ;

A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0, 1, 2 alebo 3;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p je 0, 1, 2 alebo 3;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm

fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , skupinu  $\text{OCF}_3$ , skupinu  $\text{CN}$ , skupinu  $\text{COMe}$ , skupinu  $\text{OH}$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimetylamino-skupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylamino-skupinu;

R15 znamená cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6 alebo 7 atómov uhlíka;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Rovnako tak sú obzvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R1 znamená skupinu  $\text{R8}-\text{N}-\text{A}-\text{R15}$ ;

A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0 alebo 1;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylamino-skupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamino-skupiny;

R2 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo subs-

tituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny alebo metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , skupinu  $\text{OCF}_3$ , skupinu  $\text{CN}$ , skupinu  $\text{COMe}$ , skupinu  $\text{OH}$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

R15 znamená cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6 alebo 7 atómov uhlíka;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Rovnako tak sú obzvlášť výhodné najmä zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R1 znamená skupinu  $\text{R}_8\text{-N-A-R}_{15}$ ;

A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0 alebo 1;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}\text{-R}_{14}$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny,

dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R2 znamená atóm vodíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R4 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu alebo metoxyskupinu;

R5 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupinu COMe, skupinu  $OCF_3$ , skupinu CN alebo skupinu OH;

R6 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;

R7 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu, etylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;

R15 znamená cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6 alebo 7 atómov uhlíka;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Ako heteroarylové skupiny sú myslené najmä zvyšky odvodené od fenylovej skupiny alebo naftylovej skupiny, v ktorých je jedna alebo viac skupín CH nahradené atómom dusíka alebo/a v ktorých sú aspoň dve susedné skupiny CH (za vytvorenia päťčlenného aromatického kruhu) nahradené atómom síry, skupinou NH alebo atómom kyslíka. Ďalej môžu byť tiež jeden alebo obidva atómy miesta kondenzácie bicyklického zvyšku (ako v indolizinylovej skupine) atómy dusíka.



Za heteroarylové skupiny sa pokladajú najmä furanylová skupina, tienylová skupina, pyrolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, triazolylová skupina, tetrazolylová skupina, oxazolylová skupina, izoxazolylová skupina, tiazolylová skupina, izotiazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinyllová skupina, cinolinylová skupina.

Alkylové skupiny a alkylénové skupiny môžu byť priame alebo rozvetvené. To isté platí aj pre alkylénové skupiny vzorca  $C_mH_{2m}$ ,  $C_nH_{2n}$  a  $C_pH_{2p}$ . Alkylové skupiny a alkylénové skupiny môžu byť tiež priame alebo rozvetvené, keď sú substituované alebo keď sú obsiahnuté v iných skupinách, napríklad v alkoxy skupine alebo vo fluórovanej alkylovej skupine. Príklady alkylových skupín sú metylová skupina, etylová skupina, *n*-propylová skupina, izopropylová skupina, *n*-butylová skupina, izobutylová skupina, sek-butylová skupina, *terc*-butylová skupina, *n*-pentylová skupina, izopentylová skupina, neopentylová skupina, *n*-hexylová skupina, 3,3-dimetylbutylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina, decylová skupina, undecylová skupina, dodecylová skupina, tridecylová skupina, tetradecylová skupina, pentadecylová skupina, hexadecylová skupina, heptadecylová skupina, oktadecylová skupina, nonadecylová skupina, eikozylová skupina. Z týchto skupín odvodené dvojväzbové skupiny, napríklad metylénová skupina, 1,1-etylénová skupina, 1,2-etylénová skupina, 1,1-propylénová skupina, 1,2-propylénová skupina, 2,2-propylénová skupina, 1,3-propylénová skupina, 1,1-butylénová skupina, 1,4-butylénová skupina, 1,5-pentylénová skupina, 2,2-dimetyl-1,3-propylénová skupina, 1,6-hexylénová skupina, atď. sú príklady alkylénových skupín.

Pokiaľ zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujú jednu alebo viac kyslých alebo zásaditých skupín, respektíve jeden alebo viac zásaditých alebo kyslých heterocyklov, potom vynález zahŕňa

tiež príslušné 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 sodné soli alebo draselné soli, alebo ako soli kovov alkalických zemín, napríklad vápenaté soli alebo horečnaté soli, alebo ako amóniové soli, napríklad soli s amoniakom alebo s 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 použiť tiež vo forme svojich fyziologicky prijateľných adičných solí s anorganickými alebo organickými kyselinami, napríklad ako hydrochloridy, fosfáty, sulfáty, metánsulfonáty, acetáty, laktáty, maleáty, fumaráty, maláty, glukonáty atď.. Pokiaľ zlúčeniny všeobecného vzorca I v molekule obsahujú súčasne kyslé a zásadité skupiny, potom vynález okrem už uvedených soľných foriem zahŕňa tiež vnútorné soli, tzv. betaíny. Soli je možné získať zo zlúčenín všeobecného vzorca I obvyklými postupmi, napríklad reakciou s kyselinou, respektíve zásadou, v rozpúšťadle alebo dispergačnom činidle, alebo tiež z iných solí výmenou aniónov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pri zodpovedajúcej substitúcii vyskytovať v stereoizomérnych formách. Pokiaľ zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujú jedno alebo viac centier asymetrie, potom tieto centrá môžu mať nezávisle od seba konfiguráciu R alebo konfiguráciu S. Vynález zahŕňa tiež všetky možné stereoizoméry, napr. enantioméry alebo diastereoméry, a zmesi dvoch alebo viacerých stereoizomérnych foriem, napr. enantiomérov alebo/a diastereomérov, v ľubovoľných pomeroch. Tak vynález zahŕňa enantioméry napr. nielen v enantiomérne čistej forme, ale aj ako ľavotočivé a ako pravotočivé antipódy, a tiež vo forme zmesí obidvoch enantiomérov v rozličných pomeroch, alebo vo forme racemátov. Jednotlivé stereoizoméry je možné získať podľa potreby rozdelením zmesi obvyklými spôsobmi alebo napr. stereo-

selektívnou syntézou. Pri prítomnosti pohyblivých atómov vodíka zahŕňa predložený vynález tiež všetky tautomérne formy zlúčenín všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu a ich fyziologicky prijateľné soli je možné použiť ako liečivá u živočíchov, výhodne u cicavcov, a najmä u človeka, a to samotné, vo vzájomných zmesiach alebo vo forme farmaceutických prípravkov. Predmetom predloženého vynálezu sú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli na použitie ako liečivá, ich použitie pri terapii a profylaxii uvedených ochorení a ich použitie na prípravu liečiv proti týmto ochoreniam a liečiv s blokačným pôsobením na  $K^+$ -kanál. Ďalej sú predmetom predloženého vynálezu farmaceutické prípravky, ktoré obsahujú ako aktívnu zložku účinnú dávku aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo/a jej fyziologicky prijateľné soli, okrem obvyklých farmaceuticky nezávadných nosných a pomocných látok. Farmaceutické prípravky obsahujú obvykle 0,1 až 90% hmotn. zlúčenín všeobecného vzorca I alebo/a ich fyziologicky prijateľných solí. Prípravu farmaceutických prípravkov je možné uskutočňovať známymi spôsobmi. S týmto cieľom sa zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo/a ich fyziologicky prijateľné soli spolu s jedným alebo s viacerými pevnými alebo kvapalnými galenickými nosnými alebo/a pomocnými látkami a, ak je to žiaduce, v kombinácii s inými účinnými látkami liečiv vnesú do vhodnej aplikačnej, respektíve dávkovej formy, ktorú je potom možné použiť ako liečivo v humánnom alebo veterinárskom lekárstve.

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

Otázka, ktoré pomocné látky sú vhodné pre požadovaný prípra-

vok liečiva, je pre odborníka na základe jeho skúseností bežná. Okrem rozpúšťadiel, gélovacích činidiel, čapíkových základov, tabletovacích pomocných látok a iných nosičov, účinnej látky je možné použiť napríklad antioxidanty, dispergačné činidlá, emulgátory, odpeňovadlá, ochucovacie prísady, konzervačné činidlá, sulubilizačné činidlá, činidlá na docielenie depotných účinkov, pufrovacie látky alebo farbiace látky.

Na dosiahnutie výhodného terapeutického účinku je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I tiež kombinovať s inými účinnými látkami liečiv. Tak sú pri terapii kardiovaskulárnych ochorení možné výhodné kombinácie s kardiovaskulárne účinnými látkami. ako takí, pre kardiovaskulárne ochorenie výhodní kombinační partneri prichádzajú do úvahy napríklad iné antiarytmiká, teda antiarytmiká triedy I, triedy II alebo triedy III, ako napríklad blokátory  $IK_s$  kanála alebo  $IK_r$  kanála, napr. dofetilid, alebo ďalej látky znižujúce krvný tlak, ako ACE inhibítory (napríklad enalapril, captopril, ramipril), antagonisty angiotenzínu, aktívatory  $K^+$ -kanála, ako aj blokátory  $\alpha$  a  $\beta$  receptorov, ale tiež zlúčeniny so sympatomimetickým a adrenergným účinkom, ako aj inhibítory výmeny  $Na^+/H^+$ , antagonisty kalciového kanála, inhibítory fosfodiesterázy a iné látky s pozitívne inotropným účinkom, ako napríklad digitalizové glykozidy alebo diuretiká.

Pre orálnu aplikačnú formu sa účinné zlúčeniny zmiešajú s vhodnými prísadami pre tento cieľ, ako sú nosné látky, stabilizačné činidlá alebo inertné riedidlá, a obvyklými spôsobmi sa vnesú do vhodných aplikačných foriem, ako sú tablety, dražé, zasúvacie kapsuly, vočné, alkoholické alebo olejové roztoky. Ako inertné nosiče je možné použiť napr. arabskú gumu, magnéziu, uhličitan horečnatý, fosforečnan draselný, laktózu, glukózu alebo škrob, najmä kukuričný škrob. Pritom je možné pripravok získať tiež v podobe suchého, ako aj vlhkého, granulátu. Ako olejové nosiče alebo ako rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad rastlinné alebo živočíšne oleje, ako slnečnicový olej alebo rybací tuk. Ako rozpúšťadlá pre vodné alebo alkoholické roztoky

prichádzajú do úvahy napr. voda, etanol alebo cukrové roztoky alebo ich zmesi. Ďalšími pomocnými látkami, tiež pre iné aplikáčnejšie formy, sú napríklad polyetylén glykoly a polypropylén glykoly.

Na subkutánnu alebo intravenóznú aplikáciu sa účinné zlúčeniny, prípadne s látkami obvyklými pre tento cieľ, ako sú solubilizačné činidlá, emulgačné činidlá alebo ďalšie pomocné látky, prevedú na roztok, suspenziu alebo emulziu. Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli je možné tiež lyofilizovať a získané lyofilizáty je možné použiť napríklad na prípravu injekčných a infúzných prípravkov. Ako rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad voda, fyziologické roztoky chloridu sodného alebo alkoholu, napríklad etanol, propanol, glycerín, a okrem toho aj roztoky cukrov, ako sú roztoky glukózy alebo manitolu, alebo tiež zmesi rôznych uvedených rozpúšťadiel.

Ako farmaceutické prípravy na podávanie vo forme aerosolu alebo spreja sú vhodné napr. roztoky, suspenzie alebo emulzie účinnej látky všeobecného vzorca I alebo jej fyziologicky prijateľné soli vo farmaceuticky nezávadnom 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 obvykle obsahuje účinnú látku v koncentrácii asi od 0,1 do 10%, najmä asi od 0,3 do 3% hmotnostných.

Dávkovanie podávanej účinnej látky všeobecného vzorca I, respektíve jej fyziologicky prijateľnej soli, závisí od konkrétneho prípadu, a prispôsobuje sa, ako je obvyklé pre optimálne pôsobenie, okolnostiam daného prípadu. Prirodzene závisí od početnosti podaní a od účinnosti a času trvania účinku zlúčenín, práve použitých na terapiu alebo profylaxiu, ale tiež od druhu a závažnosti ošetrovaného ochorenia, ako aj od pohlavia, veku, hmotnosti a individuálnej citlivosti liečeného človeka alebo ži-

vočicha, a od toho, či ide o liečbu akútnu alebo profylaktickú. 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 v podobe jedinej dávky, alebo je ju možné rozdeliť do niekoľkých, napr. dvoch, troch alebo štyroch jednotlivých dávok. Najmä pri terapii akútnych prípadov porúch srdcového rytmu, napríklad na jednotke intenzívnej starostlivosti, môže byť výhodné tiež parenterálne podanie pomocou injekcie alebo infúzie, napr. pomocou dlhodobej intravenózneho infúzie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu pôsobia na tzv. Kv1.5-draslíkový kanál a inhibujú draslíkový prúd označovaný ako "ultra-rapidly activating delayed rectifier" (ultrarýchlo sa aktivujúci oneskorený usmerňovač) v srdcovej predsieni človeka. Tieto zlúčeniny sú preto obzvlášť vhodné ako nové antiarytmické účinné látky, najmä na ošetrovanie a profylaxiu predsieňových arytmií, napríklad fibrilácie siení (atriálna fibrilácia, AF) alebo flutteru siení (atriálny flutter).

Atriálna fibrilácia (AF) a atriálne fluttery sú najčastejšími neustávajúcimi srdcovými arytmiami. Výskyt sa zvyšuje so zvyšujúcim sa vekom a často vedie k fatálnym následkom, ako je napríklad mozgová mŕtvica. AF postihuje cca 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" vzruchové vlny. Tieto reentry sa vyskytujú

potom, keď srdcové tkanivo vykazuje pomalú vodivosť a súčasne veľmi krátke refrakterné periódy. Predĺženie refrakterného času myokardu prostredníctvom predĺženia akčného potenciálu je uznávaným mechanizmom, ako ukončiť arytmie resp. 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  $K^+$ -prúdov, 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, z časti smrteľného rizika pri nižších frekvenciách, sa u  $I_{K_r}$ -blokátorov zistil pokles účinnosti za podmienok tachykardie, za ktorých je pôsobenie práve potrebné ("negative use-dependence").

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

"Obzvlášť rýchlo" sa aktivujúci a veľmi pomaly inaktivujúci komponent oneskoreného usmerňovača  $I_{K_{ur}}$  (= ultrarýchlo sa aktivujúci oneskorený usmerňovač; ultra-rapidly activating delayed rectifier), ktorý zodpovedá kanálu  $Kv1.5$ , hrá pre čas trvania repolarizácie v ľudskej predsieni obzvlášť veľkú úlohu. Inhibícia  $I_{K_{ur}}$  draslíkového prúdu smerom von tak predstavuje v porovna-

ni s inhibíciou  $IK_r$ , respektíve  $IK_s$ , obzvlášť účinný spôsob predĺženia atriálneho akčného potenciálu, a tým ukončenie, respektíve 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 prúdu  $IK_{ur}$ , 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: "Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes"; G.R. Li a kol., Circ. Res. 78, 1996, 689 až 696: "Evidence for Two Components of Delayed Rectifier  $K^+$ -Current in Human Ventricular Myocytes"; G.J. Amos a kol., J. Physiol. 491, 1996, 31 až 50: "Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes").

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

V dokumente WO 98 04 521 sú nárokované aminoindány ako blokátory draslíkových kanálov, ktoré blokujú  $Kv1.5$ -kanál. V prihláškach WO 98 18 475 a WO 98 18 476 sa nárokuje použitie rôznych pyridazinónov a fosfínoxidov ako antiarytmík, ktoré majú pôsobiť prostredníctvom blokády  $IK_{ur}$ . Rovnaké zlúčeniny však sú pôvodne opísané tiež ako imunosupresíva (WO 96 25 936). Zlúčení-



ny opisované v skôr uvedených prihláškach sú štruktúrne celkom odlišné od zlúčenín podľa predloženého vynálezu.

Teraz sa prekvapujúco zistilo, že tu opisované amidy kyseliny antranilovej s postranným heteroarylsulfonylovým reťazcom sú silnými blokátormi ľudského Kv1.5-kanála. Preto je ich 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 podľa vynálezu nie sú doteraz známe. Niektoré štruktúrne príbuzné zlúčeniny sú opísané v dokumentoch WO 0002851, EP 0 686 625 A1 a EP 0 947 500 A1. U tu opisovaných derivátov kyseliny antranilovej však nie sú známe žiadne účinky v zmysle blokácie draslíkových kanálov.

Podľa schémy 1 je možné zlúčeniny podľa vynálezu pripraviť napríklad tak, že sa najskôr podrobí reakcii aminokarboxylová kyselina všeobecného vzorca VI v rozpúšťadle, ako je voda, pyridín alebo v éteri, v prítomnosti zásady so sulfonylchloridom všeobecného vzorca  $R_3-SO_2-Cl$  alebo anhydridom sulfónovej kyseliny. Ako zásady prichádzajú do úvahy anorganické zásady, ako napríklad uhličitan sodný, alebo organické zásady ako napríklad pyridín alebo trietylamín. Získanú sulfonylaminokarboxylovú kyselinu všeobecného vzorca VII je možné potom aktivovať na chlorid kyseliny všeobecného vzorca VII, napr. pomocou reakcie s chloračným činidlom, ako napríklad chloridu fosforečného, oxychloridu fosforečného alebo tionylchloridu v inertnom rozpúšťadle, a potom podrobiť reakcii s aminorom všeobecného vzorca H-R1 čím vznikne výsledná zlúčenina všeobecného vzorca I. Aktiváciu karboxylovej skupiny v zlúčenine všeobecného vzorca VII je možné však dosiahnuť aj iným spôsobom, napríklad jednou z mnohých pre odborníka bežných metód používaných v chémii peptidov na spájanie amidových väzieb, napríklad prevedením na zmesový anhydrid alebo na aktivovaný ester alebo za použitia karbodiimidu, ako je

dicyklohexylkarbodiimid.

Reakcia aktivovanej sulfonylaminokarboxylovej kyseliny s aminosom všeobecného vzorca H-R1 sa výhodne uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako napríklad v pyridíne, tetrahydrofuráne alebo toluéne, bez pridania alebo s pridaním inertnej pomocnej zásady, napríklad terciárneho amínu alebo pyridínu.

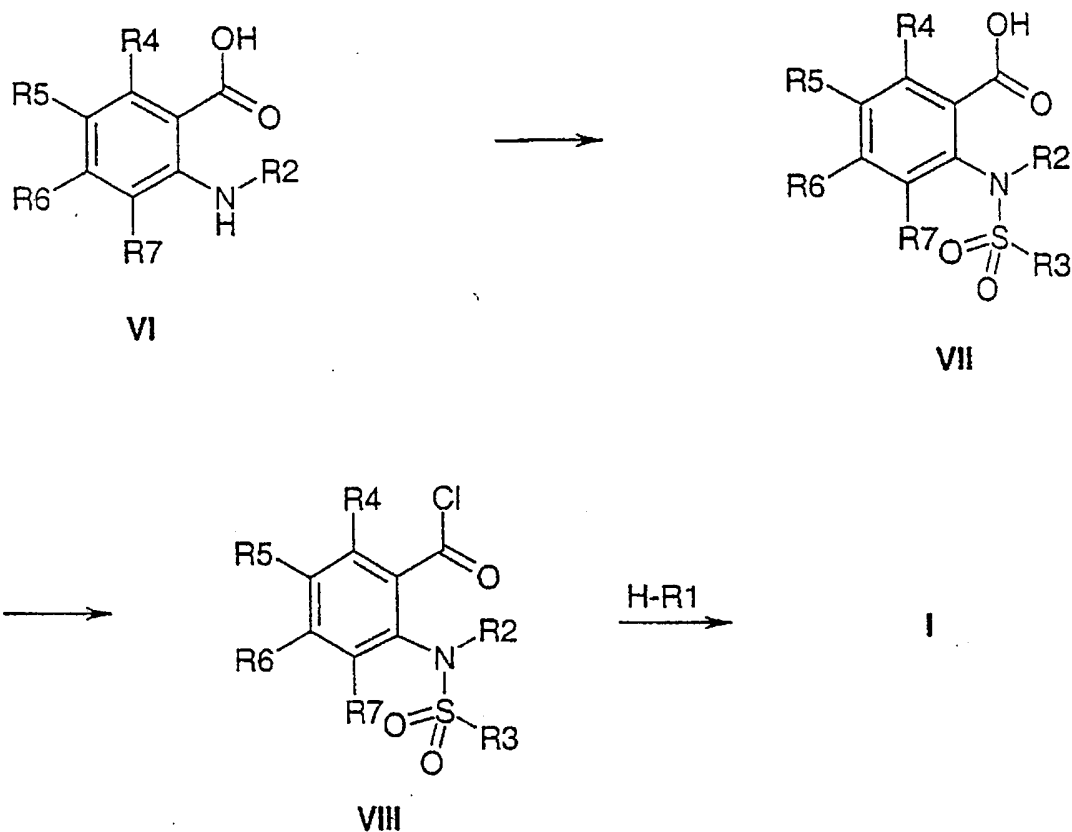


Schéma 1

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Prehľad skratiek

BuLi butyllítium

CDI karbonyldiimidazol

DIC diizopropylkarbodiimid

DIP	diizopropyléter
DIPEa	diizopropyletylamín
DMAP	4-dimetylamínopyridín
DMF	N,N-dimetylformamid
EDAC	N-etyl-N'-(3-dimetylamínopropyl)karbodiimidhydrochlorid
EE	etyléster kyseliny octovej
Fp.	teplota topenia (ak nie je uvedené inak, sú uvádzané teploty topenia nečisteného surového produktu; teploty topenia príslušnej čistej látky môžu byť celkom zreteľne vyššie)
HOBT	1-hydroxy-1H-benzotriazol
LM	rozpúšťadlo
Me	metylová skupina
MTB	terc-butylmetyléter
RT	izbová teplota
THF	tetrahydrofurán
TOTU	O-[(kyano(etoxykarbonyl)metylén)amino]-1,1,3,3-tetrametyltetruróniumtetrafluórborát

#### Všeobecný predpis 1

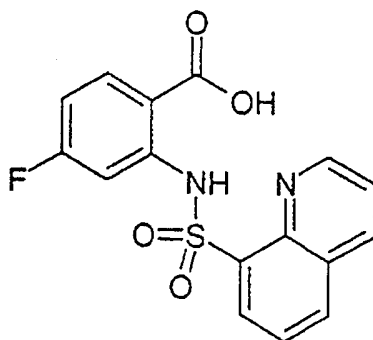
Reakcia antranilových kyselín so sulfonylchloridmi na *o*-sulfonylamínobenzoové kyseliny (analogicky podľa Organic Syntheses 1952, 32, 8)

K roztoku 260 g (2,4 mol) uhličitanu sodného a 1 mol príslušnej antranilovej kyseliny v 1,5 litra vody sa pri 60°C pridá po častiach 1,2 mol príslušného sulfonylchloridu. Reakčná zmes sa zahrieva na 60 až 80°C až do úplného zreagovania (asi 1 až 6 hodín), pričom sa, ak je to žiaduce, pridá ďalší sulfonylchlorid. Po ochladení sa reakčná zmes naleje do 500 ml 6 molárnej

kyseliny chlorovodíkovej a vypadnutá zrazenina sa odsaje a vysuší pri 45°C vo vákuu. Ak produkt nevypadne v kryštalickej forme, izoluje sa extrakciou pomocou etylesteru kyseliny octovej.

Predstupeň 1a

Kyselina 4-fluór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzoová

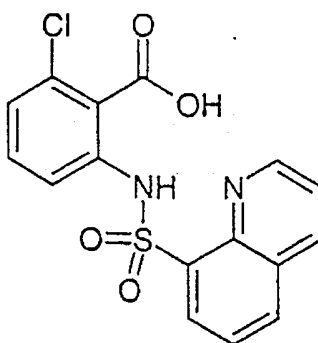


Podľa všeobecného predpisu 1 sa z 5,0 g kyseliny 2-amino-4-fluórbenzoovej a 8,8 g 8-chinolínsulfonylchloridu získa 7,6 g zlúčeniny uvedenej v názve v podobe bielej tuhej látky.

Teplota topenia: 248°C; MS(ES): 347 (M+1).

Predstupeň 1b

Kyselina 6-chlór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzoová

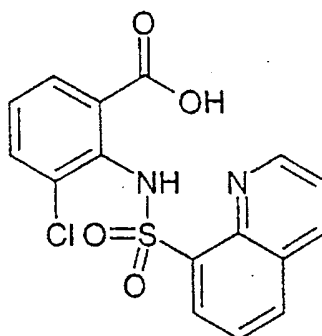


Podľa všeobecného predpisu 1 sa z 5,0 g kyseliny 2-amino-6-chlórbenzoovej a 8,0 g 8-chinolínsulfonylchloridu získa 8,3 g zlúčeniny uvedenej v názve v podobe pevnej látky.

Teplota topenia: 88°C; MS(ES): 363 (M+1).

Predstupeň 1c

Kyselina 3-chlór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzoová

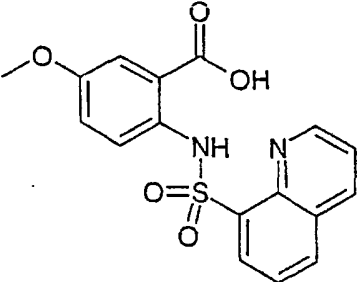


Podľa všeobecného predpisu 1 sa z 5,0 g kyseliny 2-amino-6-chlórbenzoovej a 8,0 g 8-chinolínsulfonylchloridu získa 4,1 g zlúčeniny uvedenej v názve.

MS(ES): 363 (M+1).

Podľa všeobecného predpisu 1 sa okrem iného syntetizujú nasledujúce ďalšie predstupne:

Predstupeň	Štruktúra	Hmota (ES)
1d		347 (M+1)
1e		347 (M+1)

1f		359 (M+1)
----	--	-----------

### Všeobecný predpis 2

Prevedenie sulfonylaminobenzoových kyselín na príslušné chloridy kyselín

#### A) pomocou chloridu fosforečného

8 mmol sulfonylaminobenzoovej kyseliny sa suspenduje v 15 ml suchého toluénu a pomaly sa pri izbovej teplote vloží 9,6 mmol chloridu fosforečného. Zmes sa mieša 3 hodiny pri 50°C, ochladí sa na 0°C, chlorid kyseliny sa odsaje, premyje sa malým množstvom toluénu a suší sa pri 45°C vo vákuovej sušiarňi.

#### B) pomocou tionylchloridu

8 mmol sulfonylaminobenzoovej kyseliny sa 3 hodiny zahrieva so 6 ml tionylchloridu na 60°C, koncentruje sa a rezíduum sa dvakrát koevaporuje s toluénom.

### Všeobecný predpis 3A

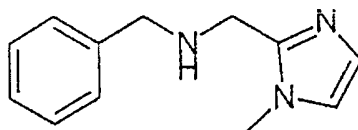
Príprava sekundárnych amínov redukčnou amináciou

0,18 mmol primárneho amínu sa rozpustí v 200 ml metanolu, pridá sa 0,09 mmol aldehydu, 0,18 mmol natriumkyanoborohydridu, ako aj 0,18 mmol ľadovej kyseliny octovej a mieša sa 6 hodín pri izbovej teplote. Roztok sa koncentruje, extrahuje sa etylacetátom a premyje sa dvakrát roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa koncentruje a rezíduum sa destiluje vo vysokom vákuu. V prípade málo prchavých sekundárnych amínov sa oddesti-

lujú prchavé súčasti a rezíduum sa rozpustí v zmesi éter/THF a pridá sa éterický roztok HCl a vypadnutý hydrochlorid sa odsaje, premyje éterom a suší. Pripravené sekundárne amíny sa bez ďalšieho čistenia použijú na reakcie so sulfonylaminobenzoylchloridmi alebo sulfonylaminobenzoovými kyselinami.

### Predstupeň 3a

Benzyl-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-ylmetyl)amín

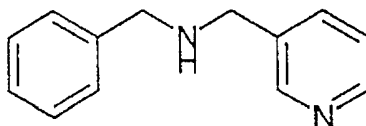


Podľa všeobecného predpisu 3A sa z 19,4 g benzylamínu a 10 g 2-formyl-1-metylimidazolu pripraví hydrochlorid (20,5 g).

MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 202 (M+1).

### Predstupeň 3b

Benzylpyridin-3-ylmetylamin

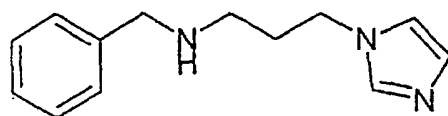


Podľa všeobecného predpisu 3A sa zo 4,32 g 3-pyridylmetylaminu a 2,12 g benzaldehydu po Kugelrohr destilácii pri 0,1 mbar a 130°C pripraví sekundárny amín (2,8 g).

MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 199 (M+1).

### Predstupeň 3c

Benzyl-(3-imidazol-1-ylpropyl)amín



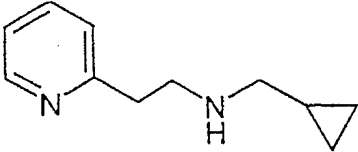
Podľa všeobecného predpisu 3A sa z 12,5 g 3-imidazol-1-yl-propylamínu a 5,3 g benzaldehydu po Kugelrohr destilácii pri 0,1 mbar a 130°C pripraví sekundárny amín (3,5 g).

MS(ES<sup>+</sup>): m/z = 216 (M+1).

Podľa všeobecného predpisu 3A sa okrem iného pripravia nasledujúce ďalšie predstupne:

Predstupeň	Štruktúra	Hmota
3d		188 (M+1)
3e		199 (M+1)
3f		204 (M+1)
3g		202 (M+1)
3h		238 (M+1)
3i		162 (M+1)
3j		163 (M+1)



3k		177 (M+1)
----	--	-----------

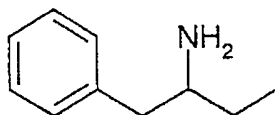
Všeobecný predpis 3B

Príprava  $\alpha$ -rozvetvených amínov z ketónov

K roztoku 200 mmol hydroxylamóniumchloridu a 200 mmol octanu sodného v 120 ml vody sa pri 30°C prikvapká roztok 67 mmol príslušného ketónu v 120 ml etanolu a zahrieva sa na 60°C až do úplného zreagovania (1 až 3 hodiny). Po ochladení sa reakčná zmes zriedi vodou a vypadnutý oxím sa odsaje alebo sa, ak je to žiaduce, izoluje extrakciou. Získaný produkt sa rozpustí v 100 ml metanolu, 100 ml THF a 10 ml koncentrovaného roztoku amoniaku a podrobí sa hydrogenácii v prítomnosti Raneyho niklu pri izbovej teplote a atmosferickom tlaku až do ukončenia absorpcie vodíka. Po odfiltrovaní katalyzátora a koncentracii reakčnej zmesi sa získa príslušný amín, ktorý sa, ak je to žiaduce, chromatograficky čistí.

Predstupeň 3 l

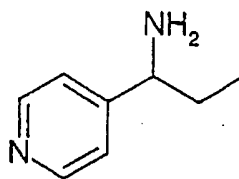
1-Benzylpropylamín



Podľa všeobecného predpisu 3B sa z 10 g 1-fenyl-2-butanónu získa 4,5 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Predstupeň 3 m

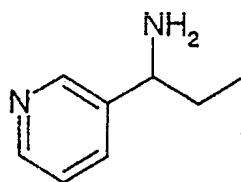
1-Pyridin-4-ylpropylamín



Podľa všeobecného predpisu 3B sa z 10 g 4-propionylpyridínu získa 10,2 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Predstupeň 3 n

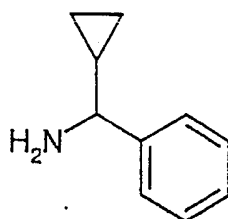
1-Pyridin-3-ylpropylamín



Podľa všeobecného predpisu 3B sa z 1 g 1-pyridin-3-ylpropan-1-ónu získa 0,9 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Predstupeň 3 o

Hydrochlorid 1-cyklopropyl-1-fenylmetylamínu



a) N-(cyklopropylfenylmetyl)formamid

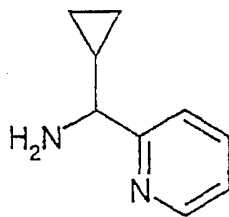
14,8 g (0,1 mol) cyklopropylfenylketónu, 11,4 ml (0,3 mol) kyseliny mravčej a 20 ml (0,5 mol) formamidu sa zahrieva 18 hodín na 160°C. Po ochladení sa pridá 100 ml vody a extrahuje sa dvakrát 50 ml éteru. Éterická fáza sa premyje 50 ml 10% roztoku uhličitanu sodného, suší sa pomocou síranu sodného a koncentruje sa. Získa sa 13,6 g (77,4 mmol) žltého oleja.

## b) Hydrochlorid 1-cyklopropyl-1-fenylmetylamínu

13,6 g (77,4 mmol) N-(cyklopropylfenylmetyl)formamidu (pozri a) sa 18 hodín zahrieva pri teplote varu pod spätným chladičom v 100 ml 2N HCl. Po ochladení sa dvakrát extrahuje 50 ml dichlórmetánu a vodná fáza sa koncentruje. Rezíduum sa vyberie do 30 ml 2-propanolu, zahreje sa do varu a cez noc sa ochladí v chladničke. Vypadnuté kryštály hydrochloridu 1-cyklopropyl-1-fenylmetylamínu (3,85 g, 21 mmol) sa odsajú a sušia sa vo vákuovej sušiarňi.

Predstupeň 3 p

## Hydrochlorid cyklopropylpyridin-2-ylmetylamínu



## a) Cyklopropylpyridin-2-ylmetylénamín

K 100 ml (160 mmol) roztoku *n*-butyllítia v 300 ml dietyléteru sa pri  $-70^{\circ}\text{C}$  prikvapká v priebehu 20 minút 25 g (157,5 mmol) 2-brómpyridínu v 100 ml dietyléteru. Tmavo červený roztok sa mieša 5 hodín a potom sa k nemu pridá 8,8 g (131 mmol) nitrilu kyseliny cyklopropánkarboxylovej v 100 ml éteru. Zmes sa mieša 30 minút pri  $-70^{\circ}\text{C}$ , zahreje sa na izbovú teplotu a mieša sa ďalších 30 minút. Následne sa pridá 15 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  a mieša sa ešte jednu hodinu. K červenému roztoku sa pridá  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , sfiltruje sa a koncentruje sa. V Kugelrohr destilačnom zariadení sa pri 75 až  $120^{\circ}\text{C}$  a 0,3 mbar vydestiluje produkt v podobe svetlo žltého oleja (18,6 g, 127 mmol), ktorý sa uchováva pri  $-18^{\circ}\text{C}$ .

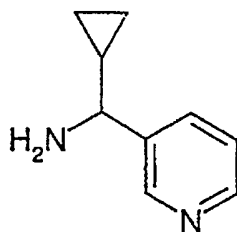
## b) Hydrochlorid cyklopropylpyridin-2-ylmetylamínu

2,72 g (18,6 mmol) cyklopropylpyridin-2-ylmetylénamínu (poz-

ri a) sa rozpustí v 35 ml suchého metanolu. Pri 0°C sa po častiach pridá 0,69 g (18,6 mmol) NaBH<sub>4</sub>. Po 30 minútach pri 0°C sa zmes mieša 2 hodiny pri izbovej teplote, upraví sa hodnota pH na 3 pomocou 1M HCl, metanol sa odparí na rotačnej odparke a zvyšok sa lyofilizuje. Získa sa 8,8 g hydrochloridu cyklopropylpyridin-2-ylmetylamínu v zmesi s anorganickými soľami a kyselinou boritou.

Predstupeň 3 q

Hydrochlorid cyklopropylpyridin-3-ylmetylamínu



a) Cyklopropylpyridin-3-ylmetylénamín

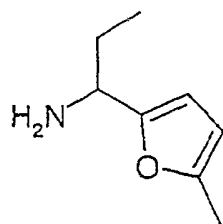
Podľa predpisu pre predstupeň 3 p sa z 8,8 g (131 mmol) nitrilu kyseliny cyklopropánkarboxylovej, 25 g (157,5 mmol) 3-bróm-pyridínu a 173 mmol roztoku *n*-butyllítia po Kugelrohr destilácii (130°C/0,2 mbar) získa 7,5 g (51 mmol) imínu v podobe žltého oleja.

b) Hydrochlorid cyklopropylpyridin-3-ylmetylamínu

Podľa predpisu pre predstupeň 3 p sa zo 7,5 g (51,5 mmol) imínu (pozri a) a 1,9 g (51,4 mmol) NaBH<sub>4</sub> získa 16,6 g hydrochloridu cyklopropylpyridin-3-ylmetylamínu v zmesi s anorganickými soľami a kyselinou boritou.

Predstupeň 3 r

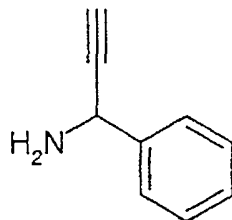
1-(5-Metylfuran-2-yl)propylamín



K zmesi 5 g (36 mmol) 2-metyl-5-propionylfuránu a 28,2 g (366 mmol) octanu amónneho v 300 ml metanolu sa za miešania po častiach pridá 11,35 g (180 mmol) nátriumkyanoborohydridu a zmes sa nechá reagovať 18 hodín pri izbovej teplote. Potom sa zmes koncentruje, pridá sa 200 ml dichlórmetánu a organická fáza sa premyje trikrát po 50 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného, suší sa pomocou síranu sodného a koncentruje sa. Získa sa 3,9 g (28 mmol) amínu vo forme svetlo žltého oleja.

Predstupeň 3 s

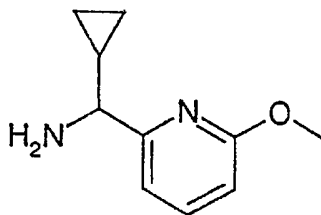
Hydrochlorid 1-fenylprop-2-ynylamínu



Zlúčenina sa pripraví v súlade s postupom opísaným v Bjorn M., Nilsson a kol., J. Heterocycl. Chem. (1989), 26(2), 269-275, pomocou Ritterovej reakcie z východiskového 1-fenyl-2-propinyl-alkoholu a následnej hydrolýzy kyselinou chlorovodíkovou.

Predstupeň 3 t

C-cyklopropyl-C-(6-metoxypyridin-2-yl)metylamín



a) Cyklopropánkarbaldehyd-O-benzyloxím

6,7 g (95,6 mmol) cyklopropánkarbaldehydu sa spolu s 15,3 g (95,6 mmol) O-benzylhydroxylamínu a 15,7 g (191,2 mmol) octanu sodného mieša v 250 ml etanolu počas 18 hodín pri izbovej teplote, koncentruje sa a pridá sa  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rezíduum sa extrahuje trikrát 50 ml dichlórmetánu, organická fáza sa koncentruje a surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli. Získa sa 5 g (28,6 mmol) bezfarebnej kvapaliny.

b) O-benzyl-N-[cyklopropyl-(6-metoxypyridin-2-yl)metyl]hydroxylamín

3,76 g (20 mmol) 2-bróm-6-metoxypyridínu sa v 20 ml tetrahydrofuránu pri  $-78^\circ\text{C}$  zmieša s 8,8 ml (22 mmol) roztoku *n*-butyllítia (2,5 M v toluéne). Po 30 minútach sa tento tmavo červený roztok pridá k roztoku 1,4 g (8 mmol) cyklopropánkarbaldehyd-O-benzyloxímu (pozri a) a 2,52 ml (20 mmol) éterátu fluoridu boritého v 40 ml toluénu, ktorý sa miešal 15 minút pri  $-78^\circ\text{C}$ . Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri  $-78^\circ\text{C}$ , pomaly sa zohreje na izbovú teplotu, zmieša sa s vodou a potom sa zalkalizuje nasýteným roztokom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Organická fáza sa oddelí, vodná fáza sa extrahuje toluénom a zlúčené organické fázy sa sušia pomocou síranu sodného a koncentrujú. Surový produkt sa vloží do 12 ml acetonitrilu, nerozpustné súčasti sa oddelia a produkt sa izoluje preparatívnou HPLC (650 mg, v podobe červeného oleja).

c) C-cyklopropyl-C-(6-metoxypyridin-2-yl)metylamín

650 mg (2,3 mmol) O-benzyl-N-[cyklopropyl-(6-metoxypyridin-2-yl)metyl]hydroxylamínu (pozri b) sa rozpustí v 18 ml ľadovej

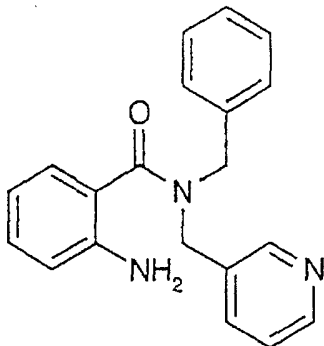
kyseliny octovej a zriedi 18 ml vody. Pridá sa 3,3 g zinkového prachu a suspenzia sa podrobí reakcii v ultrazvukovom kúpeli počas 24 hodín. Zmes sa prefiltruje cez kremelinu, ktorá sa potom premyje na polovicu zriedenou kyselinou octovou, filtrát sa čiastočne koncentruje a hodnota pH sa upraví na 11 pomocou nasýteného roztoku  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Trikrát sa extrahuje 100 ml dichlórmetánu, suší sa pomocou síranu sodného a koncentruje sa. Získa sa 0,4 g (2,2 mmol) produktu vo forme tmavočerveného oleja.

#### Všeobecný predpis 4A

Príprava amidov 2-aminobenzoových kyselín z 2-nitrobenzoových kyselín

Príslušná 2-nitrobenzoová kyselina sa najskôr prevedie na amid 2-nitrobenzoovej kyseliny reakciou s príslušným amínom podľa všeobecných predpisov 2 a 5. Potom sa 4 mmol amidu 2-nitrobenzoovej kyseliny v 50 ml tetrahydrofuránu a 50 ml metanolu, v prítomnosti 10% paládia na uhlí (na špičku špachtle) hydrogenujú pri izbovej teplote a atmosferickom tlaku. Potom sa odsaje katalyzátor, reakčná zmes sa koncentruje a získa sa príslušný amid 2-aminobenzoovej kyseliny.

Týmto spôsobom sa syntetizuje medzi iným nasledujúci predstupeň:

Predstupeň	Štruktúra	Hmota
4a		318 (M+1)

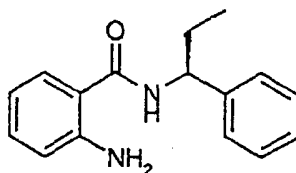
#### Všeobecný predpis 4B

Príprava amidov 2-aminobenzoových kyselín z anhydridu kyseliny izatínovej

Roztok 20 mmol anhydridu kyseliny izatínovej a 22 mmol príslušného amínu v 75 ml dimetylformamidu sa zahrieva na 60°C až do úplného zreagovania. Reakčná zmes sa zmieša so 100 ml vody a produkt sa odsaje alebo sa izoluje extrakciou.

Predstupeň 4b

(S)-2-Amino-N-(1-fenylpropyl)benzamid



Podľa všeobecného predpisu 4B sa z 3 g (S)-1-fenylpropylamínu a 3,2 g anhydridu kyseliny izatínovej po 2 hodinách pri 60°C získa 3,4 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Všeobecný predpis 5

Reakcia sulfonylaminobenzoylchloridov s amínmi

K roztoku 0,66 mmol príslušného amínu a 0,9 mmol trietylamiínu v 3 ml metylénchloridu sa pridá 0,6 mmol príslušného sulfonylaminobenzoylchloridu a zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa zriedi 5 ml vody a 10 ml metylénchloridu. Organická fáza sa premyje 1 M kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Po sušení pomocou síranu horečnatého sa roztok koncentruje vo vákuu a produkt, ak je to žiaduce, sa čistí preparatívnou HPLC alebo stĺpcovou chromatografiou.

Všeobecný predpis 6

Reakcia sulfonylaminobenzoových kyselín s amínmi



K roztoku 0,42 mmol príslušnej sulfonylaminoobenzoovej kyseliny, 0,44 mmol HOBt a 0,44 mmol EDAC v 5 ml tetrahydrofuránu sa pri 0°C prikvapká 0,44 mmol príslušného amínu a mieša sa pri izbovej teplote 4 až 12 hodín. Reakčná zmes sa zriedi etylacetátom a premyje sa zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Po sušení pomocou síranu horečnatého a koncentrácii vo vákuu sa získa príslušný amid, ktorý sa, ak je to žiaduce, čistí preparatívnou HPLC.

Všeobecný predpis 7

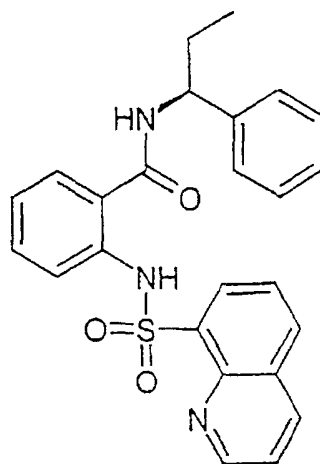
Reakcia amidov 2-aminobenzoových kyselín so sulfonylchloridmi

K roztoku 0,2 mmol príslušného amidu 2-aminobenzoovej kyseliny (predstupeň 4) a 0,6 mmol pyridínu v 5 ml metylénchloridu sa pri 0°C prikvapká roztok 0,3 mmol príslušného sulfonylchloridu v 2 ml metylénchloridu a zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote. Organická fáza sa premyje vodou, zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a roztokom hydrogenuhličitanu sodného a získaný produkt sa, ak je to žiaduce, čistí preparatívnou HPLC.

Príklad 1

(S)-N-(1-Fenylpropyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

a) Kyselina 2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzoová



K roztoku 1,32 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  v 10 ml vody sa pri  $60^\circ\text{C}$  po častiach pridá 690 mg kyseliny antranilovej. Zmes sa 10 minút mieša pri tejto teplote a následne sa pri  $70^\circ\text{C}$  po častiach pridá 1,25 g 8-chinolínsulfonylchloridu. Zmes sa 5 hodín mieša pri  $70^\circ\text{C}$  a následne sa pridá ďalších 230 mg 8-chinolínsulfonylchloridu. Zmes sa mieša 2 hodiny pri  $70^\circ\text{C}$  a následne sa reakčná zmes nechá vychladnúť na izbovú teplotu. Upraví sa hodnota pH na 1 pomocou 2N vodného roztoku HCl a suspenzia sa mieša ďalšiu hodinu pri izbovej teplote. Potom sa vyfiltruje zrazenina, suší sa pri  $60^\circ\text{C}$  za mierneho vákuu a získa sa 1,57 g bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

MS (ESI): 329 (M+H)<sup>+</sup>

b) 2-(Chinolín-8-sulfonylamino)benzoylchlorid

100 mg kyseliny 2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzoovej sa rozpustí v 1 ml  $\text{SOCl}_2$  a varí sa 4 a pól hodiny pod spätným chladičom. Prchavé súčasti sa následne odstránia vo vákuu, rezíduum sa vyberie do 10 ml toluénu a následne sa znova odstránia prchavé súčasti vo vákuu. Získa sa 120 mg chloridu kyseliny, ktorý sa bez čistenia podrobí ďalšej reakcii.

c) (S)-N-(1-Fenylpropyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

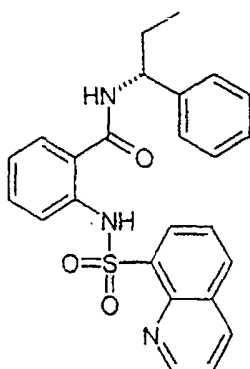
120 mg 2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzoylchlorid sa suspenduje v 4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a pri izbovej teplote sa pridá 85  $\mu\text{l}$  trietylaminu. Následne sa pridá roztok 41 mg (S)-1-fenylpropylamínu v 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a mieša sa 18 hodín pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa zriedi 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a dvakrát sa premyje nasýteným vodným roztokom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Vodná fáza sa následne extrahuje ďalšími 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , zlúčené organické fázy sa sušia pomocou síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Chromatografiou rezídua na silikagéli za použitia systému MTB/DIP 1:1 sa získa 77 mg amorfnej pevnej látky.

$R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,31MS (ES): 329 (M+H)<sup>+</sup>

Zlúčeniny uvedené v názvoch príkladov 2 až 11 sa syntetizujú analogicky k príkladu 1.

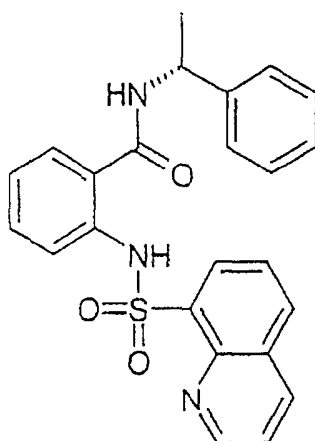
## Príklad 2

(R)-N-(1-Fenylpropyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

 $R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,31MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

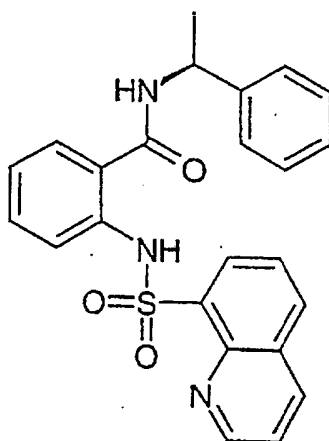
## Príklad 3

(R)-N-(1-Fenyletyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

 $R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,25MS (ES): 432 (M+H)<sup>+</sup>

## Príklad 4

(*S*)-*N*-(1-Fenyletyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

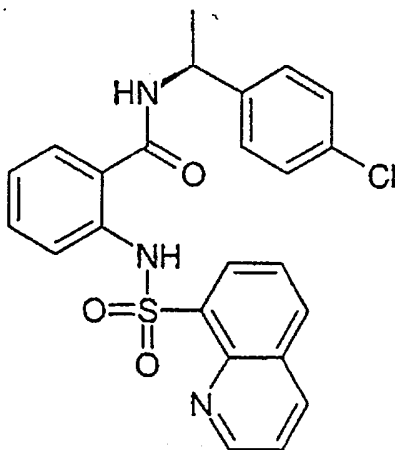


$R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,25

MS (ES): 432 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 5

(*S*)-*N*-[1-(4-Chlórfenyl)etyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

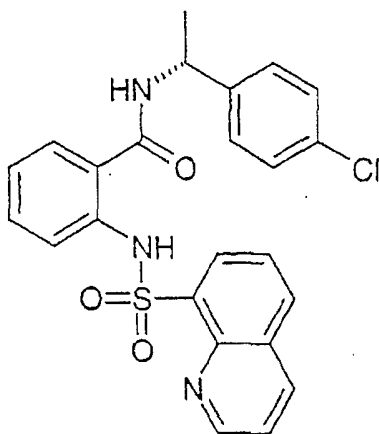


$R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,23

MS (ES): 466 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 6

(*R*)-*N*-[1-(4-Chlórfenyl)etyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

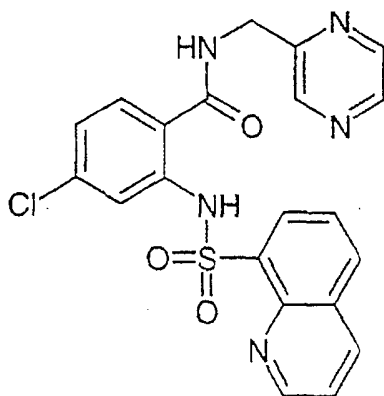


$R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,23

MS (ES): 466 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Príklad 7

4-Chlór-N-pyrazin-2-ylmetyl-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

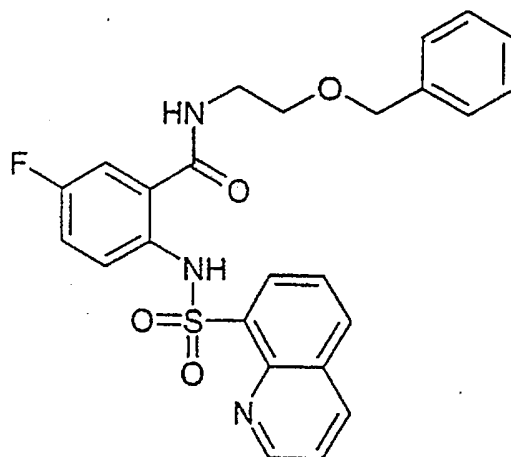


$R_f$  (EE) = 0,10

MS (ES): 454 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Príklad 8

N-(2-Benzyloxyetyl)-5-fluór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

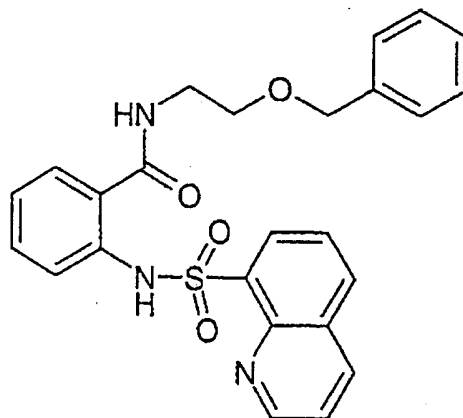


$R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,24

MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 9

N-(2-Benzyloxyetyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

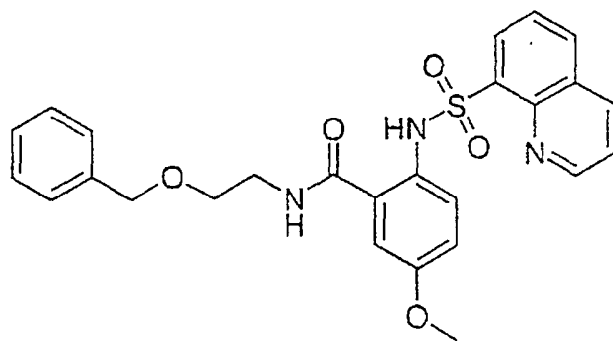


$R_f$  (MTB) = 0,36

MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 10

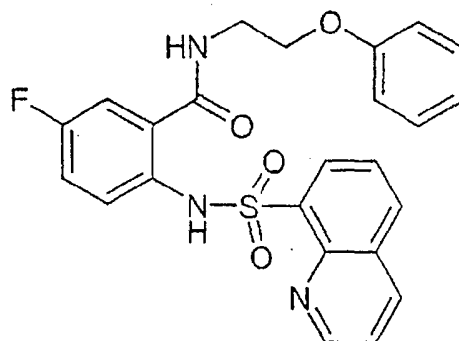
N-(2-Benzyloxyetyl)-5-metoxy-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 492 (M+H)<sup>+</sup>

Příklad 11

5-Fluór-N-(2-fenoxyetyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

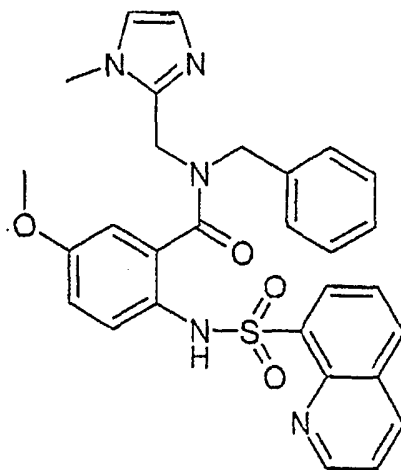


R<sub>f</sub> (MTB/DIP 1:1) = 0,29

MS (ES): 466 (M+H)<sup>+</sup>

Příklad 12

N-Benzyl-5-metoxy-N-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-ylmetyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



a) Benzyl-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-ylmetyl)amín

19,4 g (0,18 mol) benzylamínu sa rozpustí v 200 ml metanolu, zmieša sa s 10 g (0,09 mol) 2-formyl-1-metylimidazolu, 11,4 g natriumkyanoborohydridu (0,18 mol), ako aj s 10,9 g (0,18 mol) ľadovej kyseliny octovej a zmes sa mieša 16 hodín pri izbovej teplote. Roztok sa koncentruje, extrahuje sa etylacetátom a dvakrát sa premyje roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa suší, koncentruje a v miernom vákuu sa oddestiluje ešte sa vyskytujúci benzylamín. Rezíduum sa rozpustí v zmesi dietyléter/THF 1:1 a zmieša sa s nasýteným roztokom HCl v dietyléteri. Vypadnutý hydrochlorid (20,5 g) sa odsaje, premyje dietyléterom a suší vo vákuu.

MS (ES): 202 (M+H)<sup>+</sup>

b) N-Benzyl-5-metoxy-N-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-ylmetyl)-2-(chínolín-8-sulfonylamino)benzamid

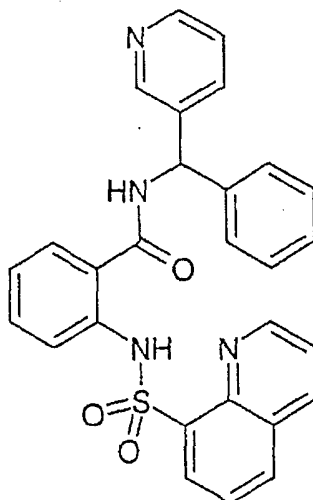
66 mg benzyl-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-ylmetyl)amín sa podrobí reakcii opísanej pod bodom 1c) a získa sa zlúčenina uvedená v názve v podobe amorfnej pevnej látky.

R<sub>f</sub> (EE) = 0,09

MS (ES): 542 (M+H)<sup>+</sup>



N-(Fenylpyridin-3-ylmetyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



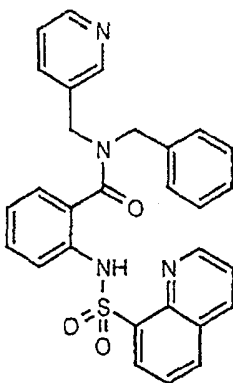
Analogicky k príkladu 1 sa 120 mg fenylpyridin-3-ylmetylami-  
nu (Synthesis 1976, 593) podrobí reakcii so 450 mg 2-(chinolín-  
-8-sulfonylamino)benzoylchloridu a získa sa 130 mg amorfnej pev-  
nej látky.

$R_f$  (EE) = 0,29

MS (ES): 495 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 14

N-Benzyl-N-pyridin-3-ylmetyl-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benz-  
amid

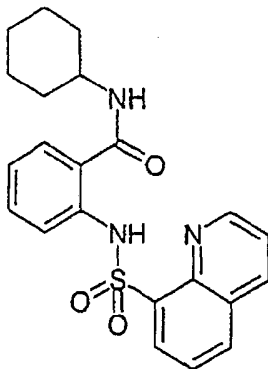


Analogicky k príkladu 1 sa 99 mg N-benzyl-N-(3-pyridylme-  
tyl)amínu (predstupeň 3b) podrobí reakcii s 87 mg 2-(chinolín-8-  
-sulfonylamino)benzoylchloridu a získa sa 66 mg amorfnej bielej  
pevnej látky.

MS (ES): 509 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 15

N-Cyklohexyl-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



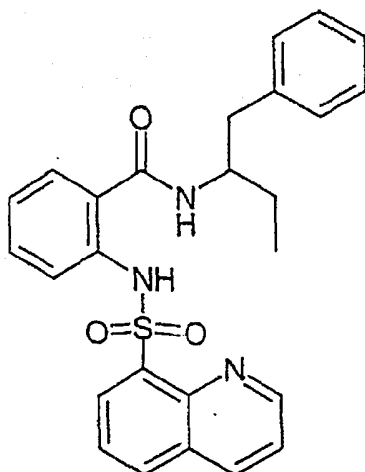
Analogicky k príkladu 1 sa 50 mg cyklohexylamínu podrobí reakcii s 87 mg 2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzoylchloridu a získa sa 59 mg amorfnej bielej pevnej látky.

MS (ES): 410 (M+H)<sup>+</sup>

Zlúčeniny uvedené v názvoch príkladov 16 až 44 sa syntetizujú analogicky k príkladu 1.

Príklad 16

N-(1-Benzylpropyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

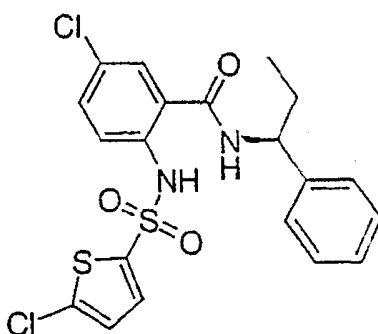


Zlúčenina uvedená v názve sa získa z 2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzoylchloridu (príklad 1b) a 1-benzylpropylamínu (predstupeň 3 l).

MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 17

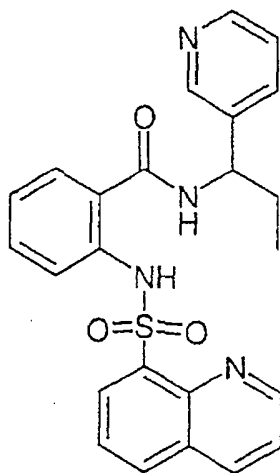
(S)-5-Chlór-2-(5-chlórtiofén-2-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)-benzamid



MS (ES): 469 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 18

N-(1-Pyridin-3-ylpropyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



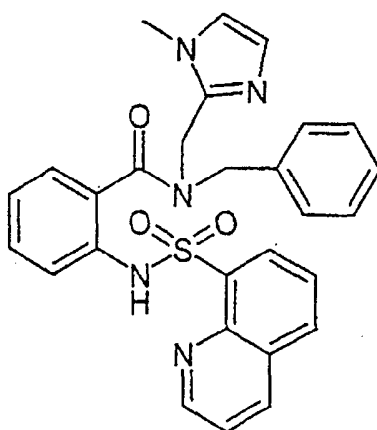
Zlúčenina uvedená v názve sa získa z 2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzoylchloridu (príklad 1b) a 1-pyridin-3-ylpropylamínu

(predstupeň 3 n).

MS (ES): 447 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 19

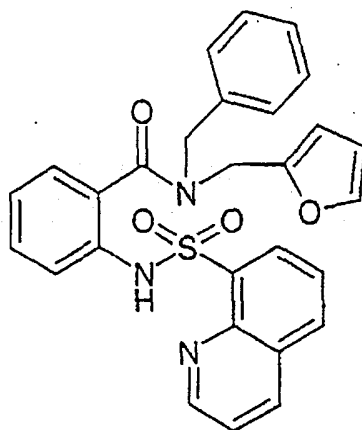
N-Benzyl-N-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-ylmetyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 512 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 20

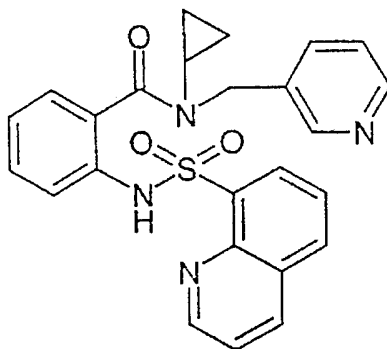
N-Benzyl-N-furan-2-ylmetyl-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 498 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 21

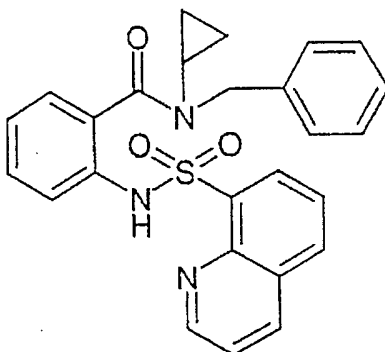
N-Cyklopropyl-N-pyridin-3-ylmetyl-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-benzamid



MS (ES): 459 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 22

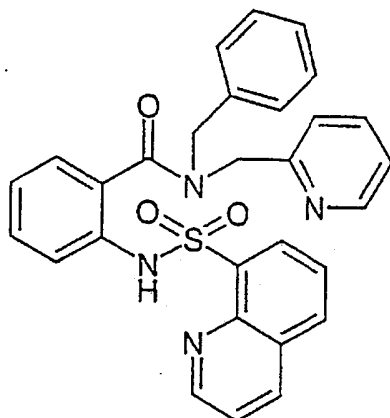
N-Benzyl-N-cyklopropyl-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 458 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 23

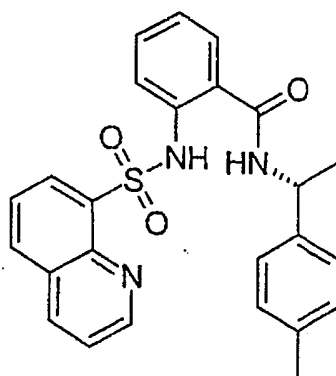
N-Benzyl-N-pyridin-2-ylmetyl-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 509 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 24

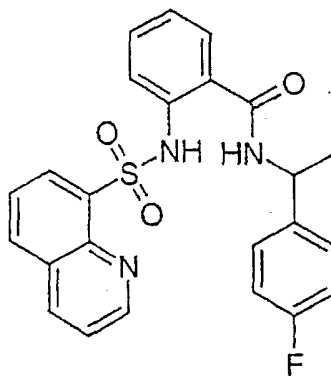
(R)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-p-tolyletyl)benzamid



MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 25

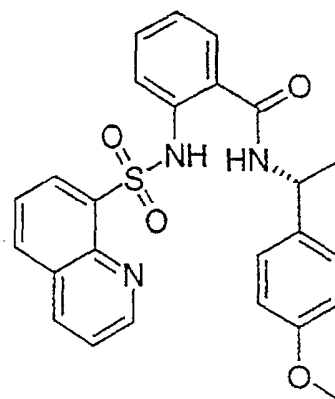
N-[1-(4-fluórfenyl)etyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 450 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 26

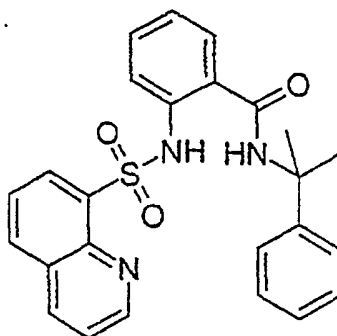
(R)-N-[1-(4-metoxifenyl)etyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 27

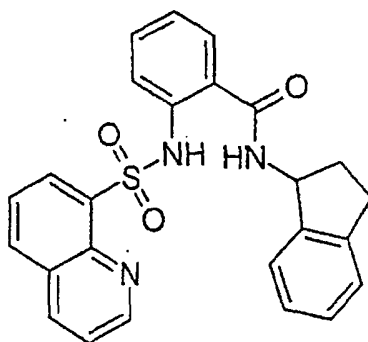
N-(1-metyl-1-fenyletyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 28

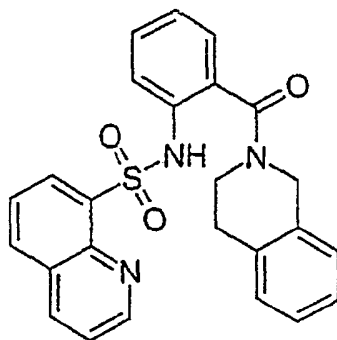
N-Indan-1-yl-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 29

[2-(3,4-Dihydro-1H-izochinolín-2-karbonyl)fenyl]amid kyseliny  
chinolín-8-sulfónovej

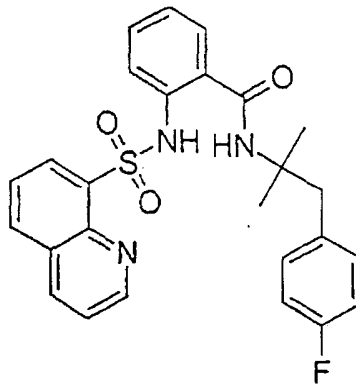




MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>

Příklad 30

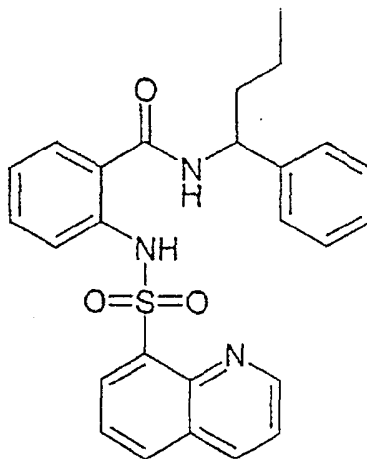
N-[2-(4-Fluórfenyl)-1,1-dimetyletyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 478 (M+H)<sup>+</sup>

Příklad 31

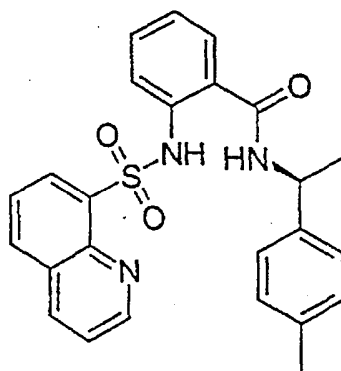
N-(1-Fenylbutyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>

Příklad 32

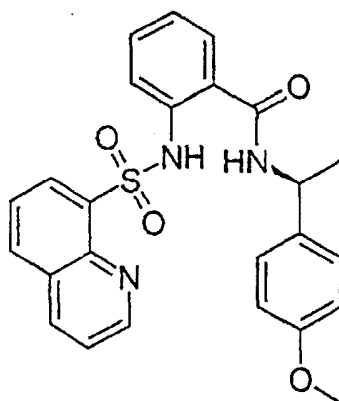
(S)-2-(Chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-p-tolyletyl)benzamid



MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 33

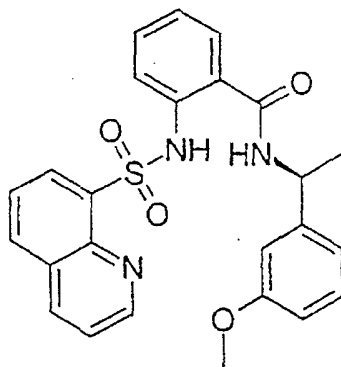
(S)-N-[1-(4-Metoxifenyl)ethyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino) benzamid



MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 34

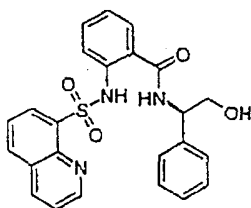
(S)-N-[1-(3-Metoxifenyl)ethyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino) benzamid



MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 35

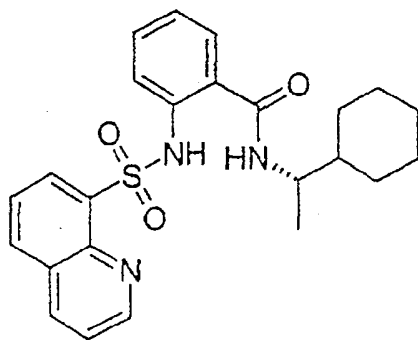
(R)-N-(2-Hydroxy-1-fenyletyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 448 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 36

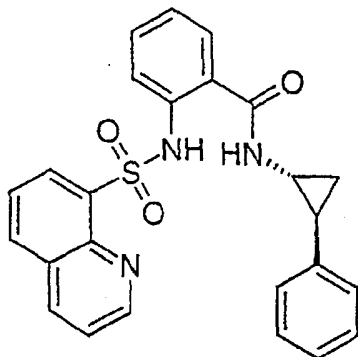
(S)-N-(1-Cyklohexyletyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 438 (M+H)<sup>+</sup>

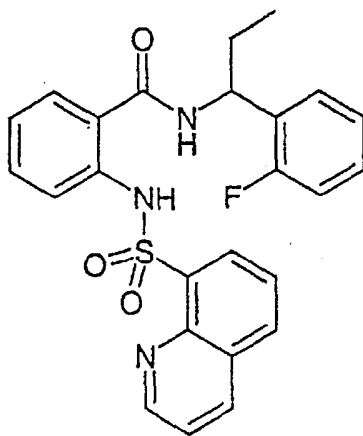
## Príklad 37

N-(2-fenylcyclopropyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>

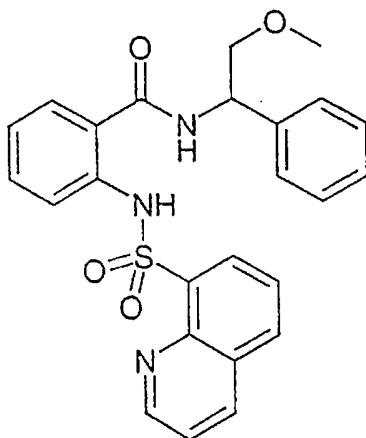
## Príklad 38

N-[1-(2-Fluórfenyl)propyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

## Príklad 39

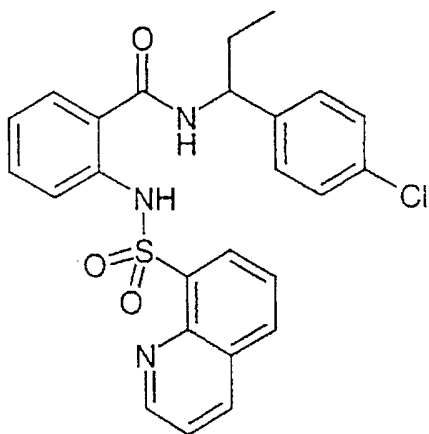
N-(2-Metoxi-1-fenyletyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 462 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 40

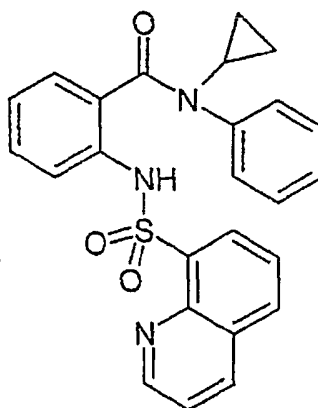
N-[1-(4-Chlórfenyl)propyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 41

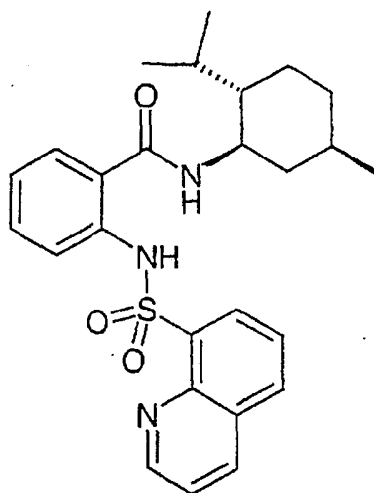
N-Cyklopropyl-N-fenyl-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 444 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 42

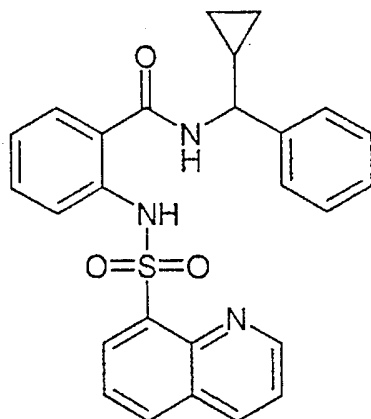
N-(2-Izopropyl-5-metylcyklohexyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-benzamid



MS (ES): 466 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 43

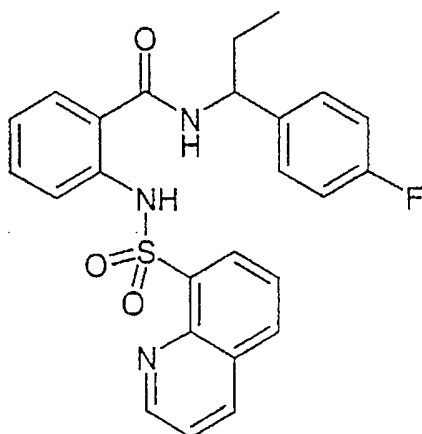
N-(Cyklopropylfenylmetyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 458 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 44

N-[1-(4-Fluórfenyl)propyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

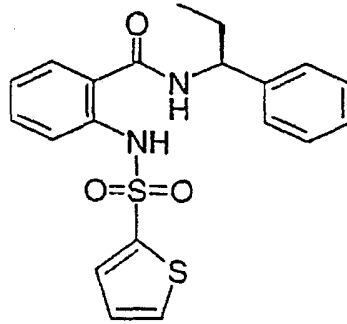


MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

Zlúčeniny uvedené v názvoch príkladov 45 až 51 sa pripravujú z (S)-2-amino-N-(1-fenylpropyl)benzamidom (predstupeň 4b) podľa všeobecného predpisu 7.

Príklad 45

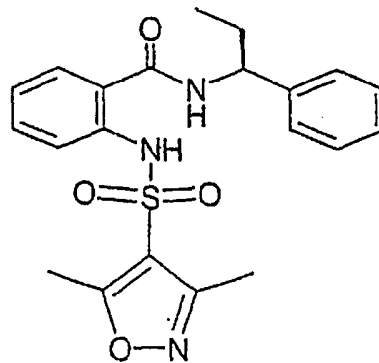
(S)-N-(1-Fenylpropyl)-2-(tiofén-2-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 401 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 46

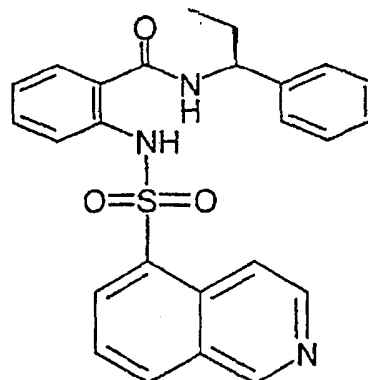
2-(3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid



MS (ES): 414 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 47

(S)-2-(Izochinolin-5-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid

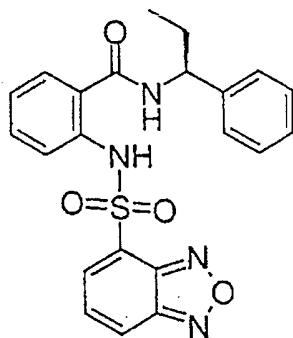




MS (ES): 446 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 48

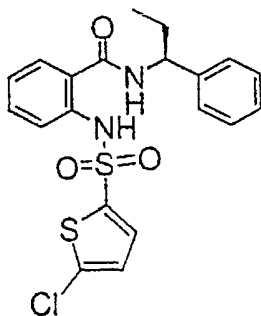
2-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid



MS (ES): 437 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 49

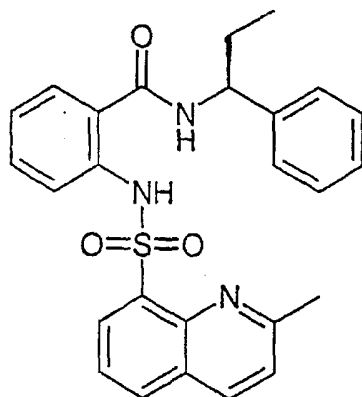
2-(Chlórthiofén-2-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid



MS (ES): 435 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 50

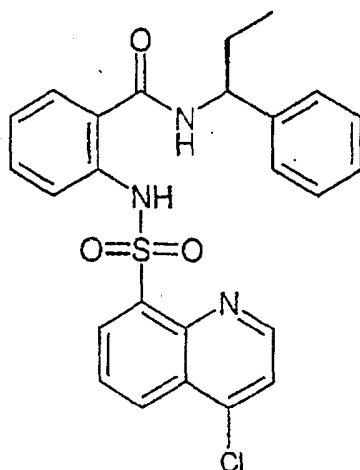
2-(2-Metylchinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid



MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>

Příklad 51

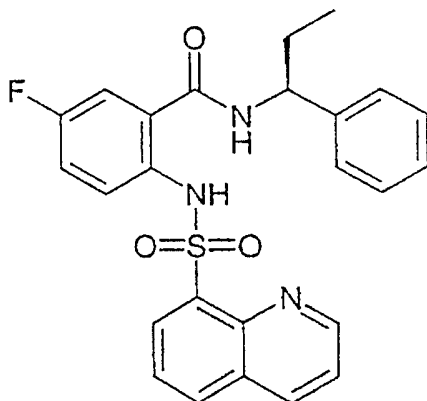
(S)-2-(4-Chlórchinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid



MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

Příklad 52

(S)-5-Fluór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid



a) Kyselina 5-fluór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzoová

Reakčná zmes z 10,0 g (64 mmol) kyseliny 5-fluór-2-aminobenzoovej, 16,3 g (193 mmol) hydrogenuhličitanu sodného a 16,3 g 8-chinolínsulfonylchloridu v 325 ml vody a 325 ml etylacetátu sa mieša cez noc pri izbovej teplote. Vodná fáza sa oddeľí a raz extrahuje 50 ml etylacetátu. Následne sa vodná fáza okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a mieša sa 2 hodiny. Vypadnutá zrazenina sa odsaje, suší vo vákuu a získa sa 19,5 g kyseliny 5-fluór-(2-chinolín-8-sulfonylamino)benzoovej.

b) 5-Fluór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid

Z 5,5 g (15,9 mmol) kyseliny 5-fluór-(2-chinolín-8-sulfonylamino)benzoovej a 2,3 g (16,7 mmol) (S)-fenylpropylamínu sa podľa všeobecného predpisu 6 získa 5,7 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Teplota topenia: 163°C; MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

Sodná soľ (S)-5-fluór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid

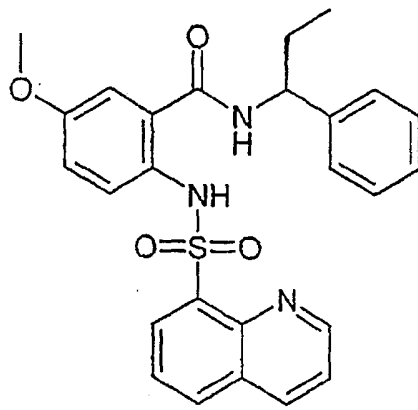
K roztoku 5 g zlúčeniny z príkladu 52 v 120 ml etylacetátu sa pridajú 2 ml 30% roztoku natriummetanolátu. Vypadnutá sodná soľ sa odsaje a rekryštalizuje z 25 ml etanolu a získa sa 3,3 g

zlúčeniny uvedenej v názve.

Zlúčeniny uvedené v názvoch príkladov 53 až 58 sa pripravujú z príslušného predstupňa 1 a (S)-fenylpropylamínu podľa všeobecného predpisu 6.

Príklad 53

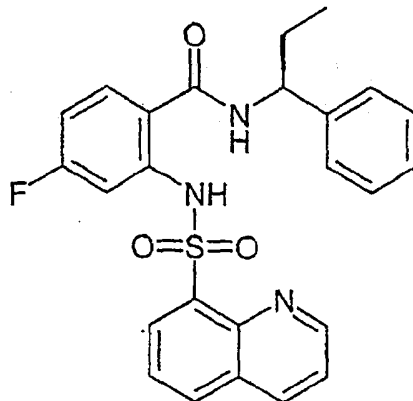
(S)-5-Metoxy-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid



MS (ES): 476 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 54

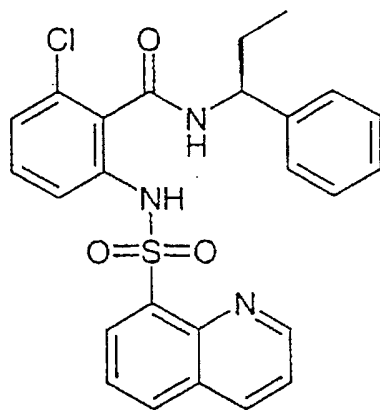
(S)-4-Fluór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid



MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

## Príklad 55

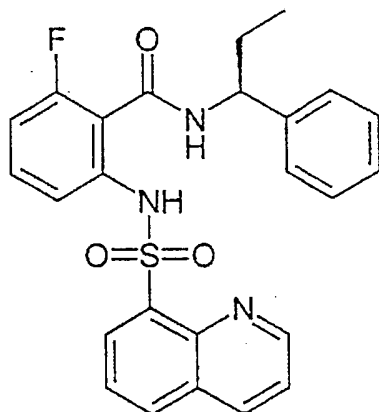
(S)-6-Chlór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl) benzamid



MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

## Príklad 56

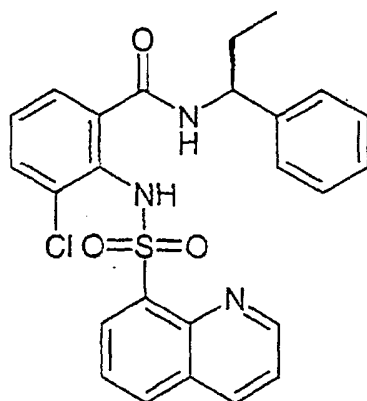
(S)-6-Fluór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl) benzamid



MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

## Príklad 57

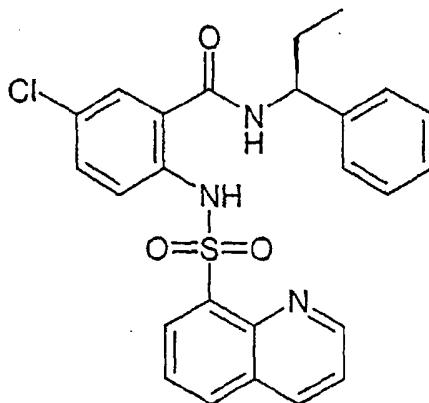
(S)-3-Chlór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl) benzamid



MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 58

(S)-5-Chlór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid

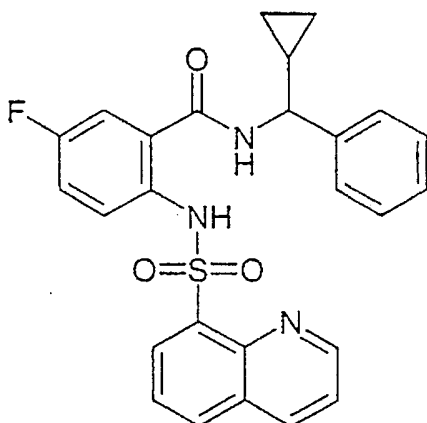


MS (ES): 480 (M+H)<sup>+</sup>

Zlúčeniny uvedené v názvoch príkladov 59 až 60 sa pripravujú z príslušného predstupňa 1 a  $\alpha$ -cyklopropylbenzylamínu (predstupň 3 o) podľa všeobecného predpisu 6.

Príklad 59

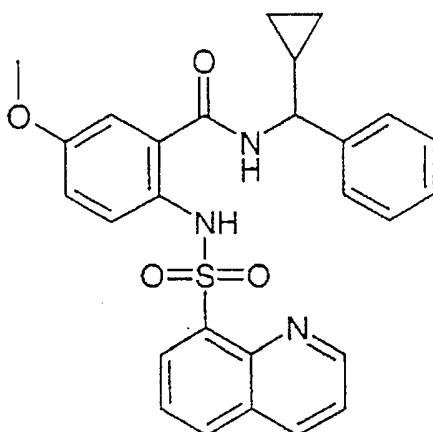
N-(Cyklopropylfenylmetyl)-5-fluór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-benzamid



MS (ES): 476 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 60

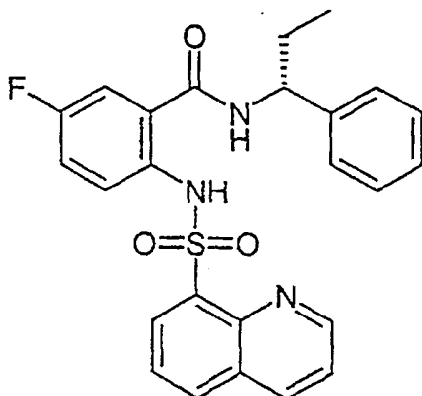
N-(Cyklopropylfenylmetyl)-5-metoxi-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-benzamid



MS (ES): 488 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 61

(R)-5-Fluór-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)benzamid



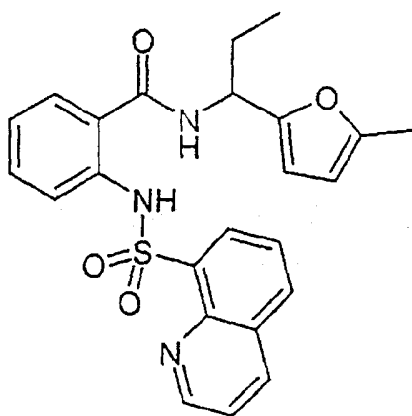
Zlúčenina uvedená v názve sa získa analogicky k príkladu 52 z (R)-fenylpropylamínu.

MS (ES): 464 (M+H)<sup>+</sup>

Zlúčeniny uvedené v názvoch príkladov 62 až 63 sa pripravujú z príslušného predstupňa 1 a 1-(5-metylfuran-2-yl)propylamínu (predstupeň 3 r) podľa všeobecného predpisu 5.

Príklad 62

N-[1-(5-Metylfuran-2-yl)propyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-benzamid

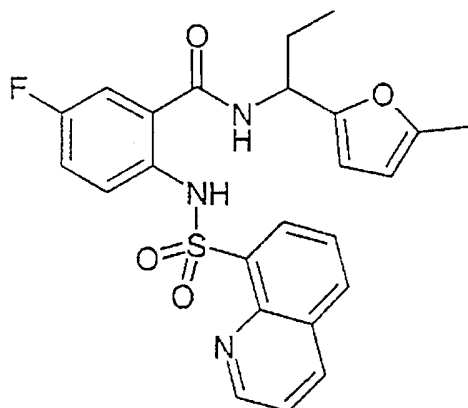


MS (ES): 476 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 63



5-Fluór-N-([1-(5-metylfuran-2-yl)propyl]-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid

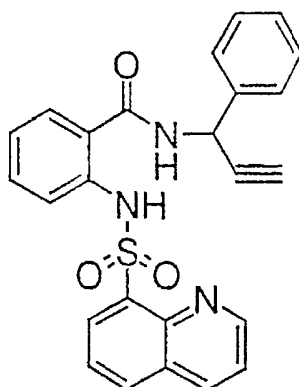


MS (ES): 468 (M+H)<sup>+</sup>

Zlúčeniny uvedené v názvoch príkladov 64 až 66 sa pripravia z príslušného predstupňa 1 a 1-fenylprop-2-ynylamínu (predstupeň 3 s) podľa všeobecného predpisu 5.

Príklad 64

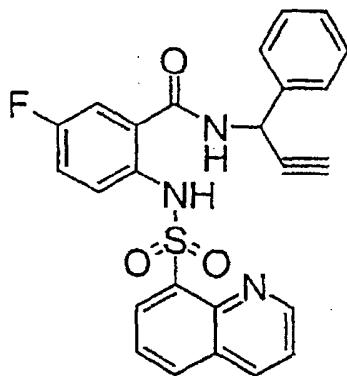
N-(1-fenylprop-2-ynyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 442 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 65

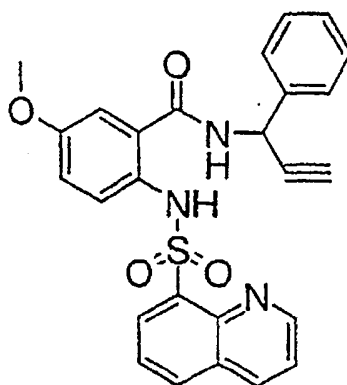
5-Fluór-N-(1-fenylprop-2-ynyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)benzamid



MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 66

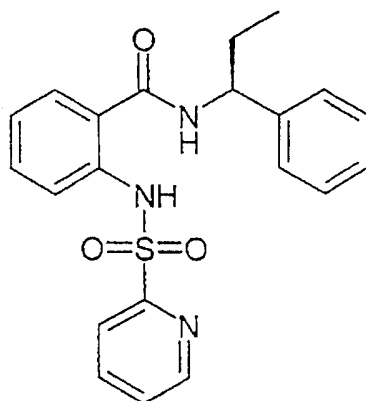
5-Metoxy-N-(1-fenylprop-2-ynyl)-2-(chinolín-8-sulfonylamino)-benzamid



MS (ES): 460 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 67

N-(1-Fenylpropyl)-2-(pyridín-2-sulfonylamino)benzamid



a) Chlorid kyseliny pyridín-2-sulfónovej (analogicky k J. Org. Chem. 54, 2, 1989, 389 až 393)

60,4 mmol 2-merkaptopyridínu sa rozpustí v 100 ml kyseliny chlorovodíkovej (20%) a ochladí na 2 až 5°C. Následne sa 30 minút nechá roztokom prechádzať plynný chlór, a to tak, že teplota neprekročí 5°C. Potom sa pridá ďalších 50 ml vody. Vodná fáza sa extrahuje éterom (3 x 100 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, suší sa ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje sa.

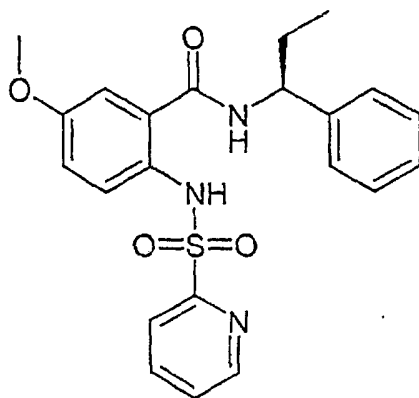
Výťažok: 4,52 g (42%)

b) Podľa všeobecného predpisu 7 sa zo 100 mg (*S*)-2-amino-N-(1-fenylpropyl)benzamid a 70 mg chloridu kyseliny pyridín-2-sulfónovej získa 11 mg N-(1-fenylpropyl)-2-(pyridín-2-sulfonylamino)benzamid v podobe bielej pevnej látky.

MS (ES): 396 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 68

5-Metoxy-N-(1-fenylpropyl)-2-(pyridín-2-sulfonylamino)benzamid

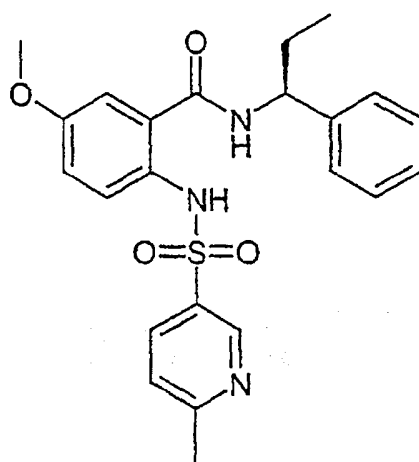


Podľa všeobecného predpisu 7 sa zo 100 mg (S)-2-amino-5-metoxy-N-(1-fenylpropyl)benzamidu a 62 mg chloridu kyseliny pyridín-2-sulfónovej získa 30 mg zlúčeniny uvedenej v názve v podobe bielej pevnej látky.

MS (ES): 426 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 69

5-Metoxy-2-(6-metylpyridín-3-sulfonylamino)-N-(1-fenylpropyl)-benzamid



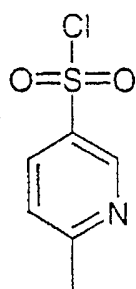
a) Kyselina 6-metylpyridín-3-sulfónová (analogicky k J. Amer. Chem. Soc. 65, 1943, 2233 až 2236)

K 0,408 mol dymivej kyseliny sírovej (20% voľného oxidu sírového) sa v priebehu 10 minút za chladienia ľadom po kvapkách

pridá 0,1 mol 2-pikolínu. Následne sa pridá 0,843 mmol síranu ortuti a zmes sa mieša 24 hodín pri 230°C. Potom sa za vákua oddestiluje kyselina sírová. Za pridania 200 ml acetonitrilu vypadne produkt. Ten sa odsaje, potom sa premyje malým množstvom acetonitrilu a suší sa pri 100°C.

Výtťažok: 8,16 g (48%)

b) Chlorid kyseliny 6-metylpyridín-3-sulfónovej (analogicky k J. Org. Chem. 54, 2, 1989, 389 až 393)



Zmes 47,1 mmol kyseliny 6-metylpyridín-3-sulfónovej a 56,5 mmol chloridu fosforečného sa suspenduje v 80 ml fosforoxidchloridu a suspenzia sa mieša 24 hodín pri 120°C. Roztok sa koncentruje vo vákuu a za chladenia sa opatrne pridáva voda. Vodná fáza sa potom extrahuje éterom (3 x 100 ml), suší sa ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a koncentruje sa.

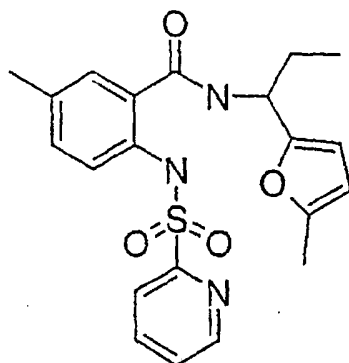
Výtťažok: 0,6 g (7%)

c) Podľa všeobecného predpisu 7 sa zo 445 mg (*S*)-2-amino-5-metoxi-*N*-(1-fenylpropyl)benzamidu a 300 mg chloridu kyseliny 6-metylpyridín-3-sulfónovej získa 67 mg 5-metoxi-2-(6-metylpyridín-3-sulfonylamino)-*N*-(1-fenylpropyl)benzamidu v podobe bielej pevnej látky.

MS (ES): 440 (M+H)<sup>+</sup>

Príklad 70

5-Metyl-N-[1-(5-metylfuran-2-yl)propyl]-2-(pyridín-2-sulfonylamino)benzamid



a) 5-Metyl-N-[1-(5-metylfuran-2-yl)propyl]-2-nitrobenzamid

2 g (10 mmol) chloridu kyseliny 2-nitro-5-metylbenzoovej a 1,39 g (10 mmol) 1-(5-metylfuran-2-yl)propylamínu (predstupeň 3 r) sa spolu s 1,3 ml DIPEA v 20 ml dichlórmetánu nechajú počas 18 hodín reagovať pri izbovej teplote. Zmes sa zriedi dichlórmetánom, premyje, suší pomocou  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a chromatograficky čistí na silikagéli. Získa sa 1,14 g (3,8 mmol) svetlo žltej pevnej látky.

b) 2-Amino-5-metyl-N-[1-(5-metylfuran-2-yl)propyl]benzamid

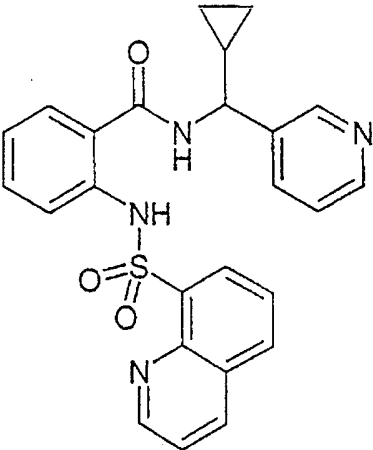
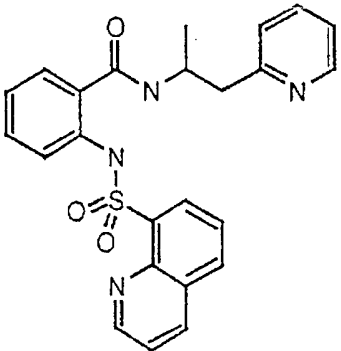
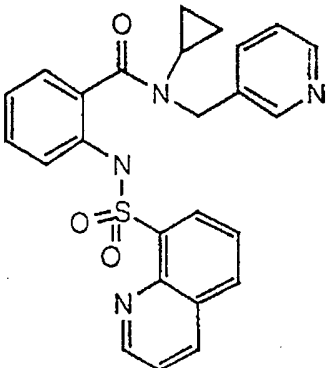
1,14 g (3,8 mmol) 5-metyl-N-[1-(5-metylfuran-2-yl)propyl]-2-nitrobenzamid (pozri a) sa rozpustí v 20 ml metanolu a hydrogenuje pomocou 1 g paládia na uhlí (10%) pri izbovej teplote za normálneho tlaku. Po filtrácii a koncentrácii sa získa 0,9 g (3,3 mmol) pevnej látky.

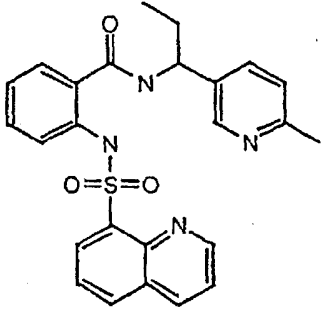
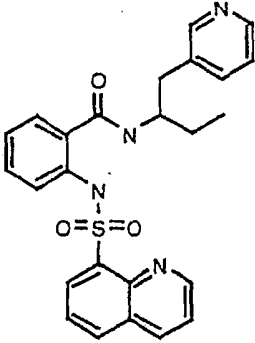
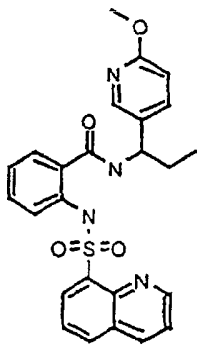
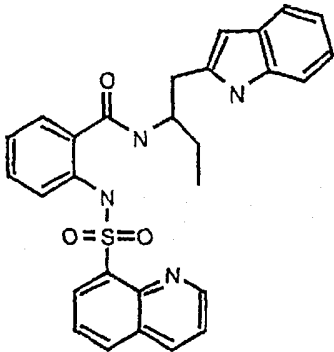
c) 5-Metyl-N-[1-(5-metylfuran-2-yl)propyl]-2-(pyridín-2-sulfonylamino)benzamid

100 mg (0,37 mmol) 2-amino-5-metyl-N-[1-(5-metylfuran-2-yl)propyl]benzamid (pozri b) a 117 mg (0,66 mmol) hydrochloridu 2-pyridínsulfonylchloridu sa rozpustí v 1 ml pyridínu a zmes sa nechá reagovať 18 hodín pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa koncentruje a pomocou preparatívnej HPLC sa po lyofilizácii izo-

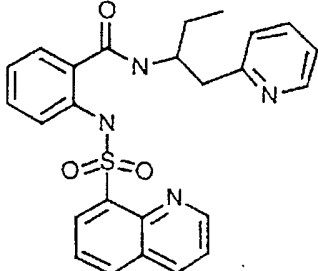
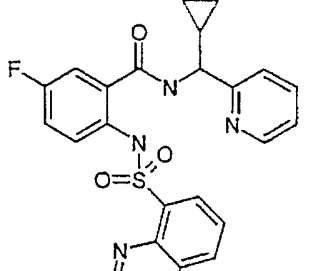
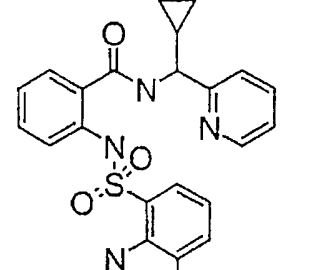
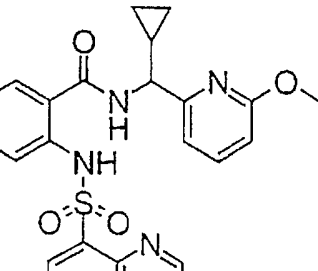
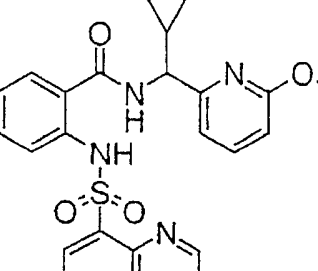
luje zlúčenina z príkladu 70 (61 mg, 0,12 mmol) vo forme tri-fluóracetátu.

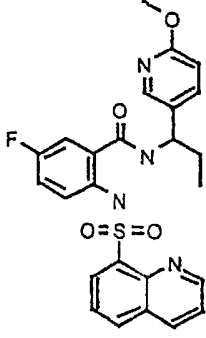
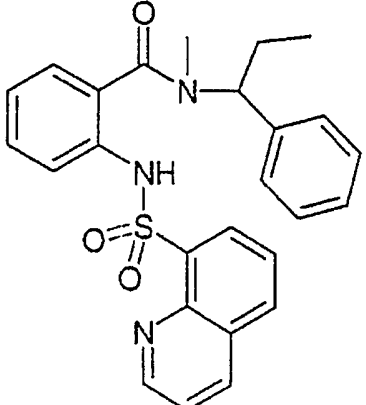
Analogicky k skôr opísaným príkladom sa získajú tiež nasledujúce zlúčeniny:

Príklad	Štruktúra	Hmota (ES)
71		459 (M-1)
72		447 (M-1)
73		459 (M-1)

74		461 (M+1)
75		461 (M+1)
76		477 (M+1)
77		499 (M+1)

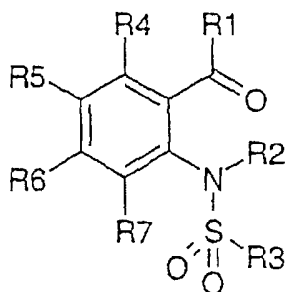


78	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)N(C2)S(=O)(=O)N(C(=O)NCCC3=CC=CC=N3)C4=CC=CC=C4</chem>	461 (M+1)
79	 <chem>Fc1ccc(cc1C(=O)NCCC2=CC=CC=N2)NS(=O)(=O)c3cnc4ccccc34</chem>	477 (M+1)
80	 <chem>C1CC1c2ccc(cc2C(=O)NCCC3=CC=CC=N3)NS(=O)(=O)c4cnc5ccccc45</chem>	459 (M+1)
81	 <chem>COC1=CC=CC=N1C(C2CC2)C(=O)NCCC3=CC=CC=N3NS(=O)(=O)c4cnc5ccccc45</chem>	489 (M+1)
82	 <chem>COC1=CC=CC=N1C(C2CC2)C(=O)NCCC3=CC=CC=N3NS(=O)(=O)c4cnc5ccccc45F</chem>	507 (M+1)

83	 <p>Chemical structure of compound 83: A quinoline ring system with a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>NH-) at position 2, a fluorine atom at position 6, and a 4-methoxyphenyl group at position 8. The nitrogen of the sulfonamide group is substituted with an ethyl group.</p>	495 (M+1)
84	 <p>Chemical structure of compound 84: A quinoline ring system with a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>NH-) at position 2, a benzamide group (-NH-C(=O)-Ph) at position 3, and a 1-ethyl-2-phenylethyl group at position 4. The nitrogen of the sulfonamide group is substituted with a methyl group.</p>	460 (M+1)

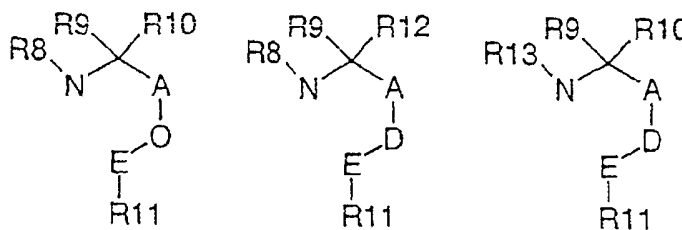
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I



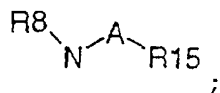
(I),

v ktorom



alebo

R1 znamená skupinu



A znamená skupinu  $-C_nH_{2n}-$ ;

n je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E znamená skupinu  $-C_mH_{2m}-$ ;

m je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo skupinu  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylo-

vá skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{NO}_2$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamino skupiny;

R9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka;

R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{NO}_2$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamino skupiny;

R11 znamená cykloalkylovú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, tienylovú skupinu, furylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinclinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, tienylová

skupina, furylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinyllová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{NO}_2$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R12 znamená alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{NO}_2$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R13 znamená skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}\text{-R14}$ ;

p je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

R15 znamená cykloalkylovú skupinu s 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka;

R2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka;

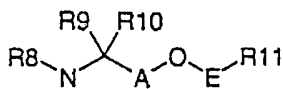
R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, atómy brómu, atómy jódu, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{NO}_2$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, skupinu  $\text{CF}_3$ , skupinu  $\text{OCF}_3$ , skupinu  $\text{NO}_2$ , skupinu  $\text{CN}$ , skupinu  $\text{COOMe}$ , skupinu  $\text{CONH}_2$ , skupinu  $\text{COMe}$ , skupinu  $\text{NH}_2$ , skupinu  $\text{OH}$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde



R1 znamená skupinu ;

A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0, 1, 2 alebo 3;

E znamená skupinu  $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ;

m je 0, 1, 2 alebo 3;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p je 0, 1, 2 alebo 3;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF<sub>3</sub>, skupiny OCF<sub>3</sub>, skupiny CN, skupiny COOMe, skupiny CONH<sub>2</sub>, skupiny COMe, skupiny NH<sub>2</sub>, skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka;

R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF<sub>3</sub>, skupiny OCF<sub>3</sub>, skupiny CN, skupiny COOMe, skupiny CONH<sub>2</sub>, skupiny COMe, skupiny NH<sub>2</sub>, skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, tienylovú skupinu, furylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinyllovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, tienylová

skupina, furylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka;

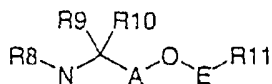
R3 znamená heteroarylovú skupinu, pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COOMe$ , skupiny  $CONH_2$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , skupinu  $OCF_3$ , skupinu  $CN$ , skupinu  $COMe$ , skupinu  $OH$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxy skupinu, etoxy skupinu, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

3. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo 2, kde





R1 znamená skupinu ;

A znamená skupinu  $-C_nH_{2n}-$ ;

n je 0 alebo 1;

E znamená skupinu  $-C_mH_{2m}-$ ;

m je 0 alebo 1;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R9 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

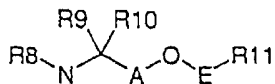
R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , skupinu  $OCF_3$ , skupinu CN, skupinu COMe, skupinu OH, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimethylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

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



R1 znamená skupinu ;

A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0 alebo 1;

E znamená skupinu  $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ;

m je 0 alebo 1;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, dimetylamino-skupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R9 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylamino-skupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové

skupiny;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R2 znamená atóm vodíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R4 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu alebo metoxyskupinu;

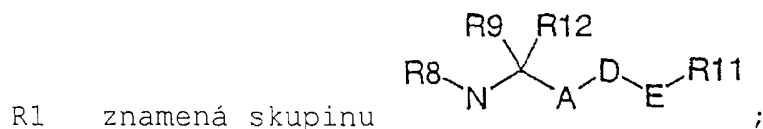
R5 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupinu COMe, skupinu  $OCF_3$ , skupinu CN alebo skupinu OH;

R6 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu alebo metoxyskupinu;

R7 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , metylovú skupinu, etylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu  $\text{OH}$ ;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

5. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde



A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0, 1, 2 alebo 3;

D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E znamená skupinu  $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ;

m je 0, 1, 2 alebo 3;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p je 0, 1, 2 alebo 3;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylamínoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamínoskupiny;

R12 znamená alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COOMe$ , skupiny  $CONH_2$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylamínoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamínoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka;

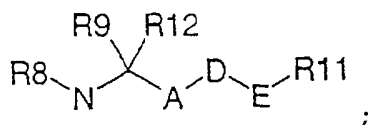
R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny  $CN$ , skupiny  $COOMe$ , skupiny  $CONH_2$ , skupiny  $COMe$ , skupiny  $NH_2$ , skupiny  $OH$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , skupinu  $OCF_3$ , skupinu  $CN$ , skupinu  $COMe$ , skupinu  $OH$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

a ich farmakologicky prijateľné soli.

6. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo/a 5, kde



R1 znamená skupinu

A znamená skupinu  $-C_nH_{2n}-$ ;

n je 0 alebo 1;

D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E znamená skupinu  $-C_mH_{2m}-$ ;

m je 0 alebo 1;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R9 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R12 znamená alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, etinylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru,



ru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

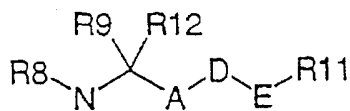
R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , skupinu  $\text{OCF}_3$ , skupinu  $\text{CN}$ , skupinu  $\text{COMe}$ , skupinu  $\text{OH}$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

a ich farmakologicky prijateľné soli.

7. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1, 5 alebo/a 6, kde



R1 znamená skupinu

A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0 alebo 1;

D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E znamená skupinu  $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ;

m je 0 alebo 1;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $C_pH_{2p}-R_{14}$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R9 znamená atóm vodíka, etylovú skupinu alebo metylovú skupinu;

R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R12 znamená alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, etinylovú skupinu, cyklopropylovú skupinu, fenylovú skupinu,

naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF<sub>3</sub>, skupiny OCF<sub>3</sub>, skupiny CN, skupiny COMe, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylamino-skupiny;

R2 znamená atóm vodíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny CF<sub>3</sub>, skupiny OCF<sub>3</sub>, skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R4 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu;

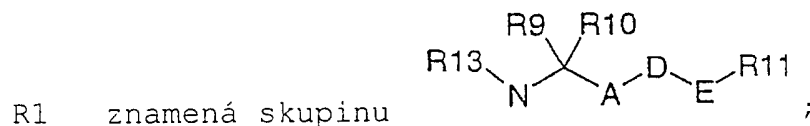
R5 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupinu COMe, skupinu OCF<sub>3</sub>, skupinu CN alebo skupinu OH;

R6 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu alebo metoxyskupinu;

R7 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu CF<sub>3</sub>, metylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;

a ich farmakologicky prijateľné soli.

8. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde



- A znamená skupinu  $-C_nH_{2n}-$ ;  
 n je 0, 1, 2 alebo 3;
- D znamená väzbu alebo atóm kyslíka;
- E znamená skupinu  $-C_mH_{2m}-$ ;  
 m je 0, 1, 2 alebo 3;
- R9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka;
- R10 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,  
 pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COOMe, skupiny  $CONH_2$ , skupiny COMe, skupiny  $NH_2$ , skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;
- R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, tienylovú skupinu, furanylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinyllovú skupinu alebo cinclinylovú skupinu,  
 pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, tienylová skupina, furanylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinyllová skupina alebo cincli-

nylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, skupiny  $NH_2$ , skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R13 znamená skupinu  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p je 0, 1, 2 alebo 3;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COOMe, skupiny  $CONH_2$ , skupiny COMe, skupiny  $NH_2$ , skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

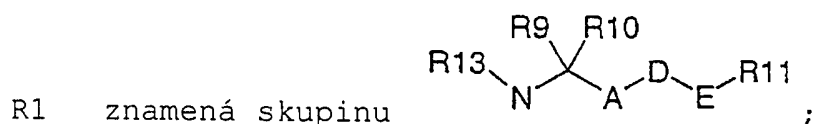
pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COOMe, skupiny  $CONH_2$ , skupiny COMe, skupiny  $NH_2$ , skupiny OH, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , skupinu  $OCF_3$ , skupinu CN,

skupinu COMe, skupinu OH, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimetylamino- skupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

9. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo/a 8, kde



A      znamená skupinu  $-C_nH_{2n}-$ ;

n      je 0 alebo 1;

D      znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E      znamená skupinu  $-C_mH_{2m}-$ ;

m      je 0 alebo 1;

R9      znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R10     znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R11     znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú

skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R13 znamená skupinu  $C_pH_{2p}-R14$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

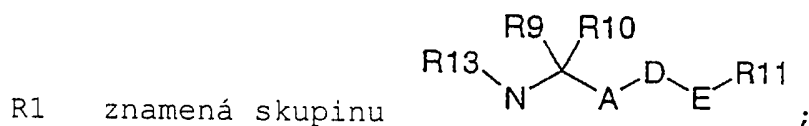
pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dime-

tylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , skupinu  $\text{OCF}_3$ , skupinu  $\text{CN}$ , skupinu  $\text{COMe}$ , skupinu  $\text{OH}$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

10. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1, 8 alebo/a 9, kde



A      znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n      je 0 alebo 1;

D      znamená väzbu alebo atóm kyslíka;

E      znamená skupinu  $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-$ ;

m      je 0 alebo 1;

R9      znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R10     znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COMe}$ , metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;



R11 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, pyridazinylovú skupinu, indolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu alebo cinolinylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina alebo cinolinylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylamínoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R13 znamená skupinu  $C_pH_{2p}-R_{14}$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylamínoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

R2 znamená atóm vodíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metoxyskupiny, etoxyskupiny,

dimethylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;

- R4 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , metylovú skupinu alebo metoxyskupinu;
- R5 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupinu  $\text{COMe}$ , skupinu  $\text{OCF}_3$ , skupinu  $\text{CN}$  alebo skupinu  $\text{OH}$ ;
- R6 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , metylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu  $\text{OH}$ ;
- R7 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , metylovú skupinu, etylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu  $\text{OH}$ ;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

11. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R1 znamená skupinu  $\begin{matrix} \text{R8} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{A} \\ \diagdown \\ \text{R15} \end{matrix}$ ;

A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0, 1, 2 alebo 3;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p je 0, 1, 2 alebo 3;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dime-

tylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka;

R3 znamená heteroarylovú skupinu, pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $\text{CF}_3$ , skupiny  $\text{OCF}_3$ , skupiny  $\text{CN}$ , skupiny  $\text{COOMe}$ , skupiny  $\text{CONH}_2$ , skupiny  $\text{COMe}$ , skupiny  $\text{NH}_2$ , skupiny  $\text{OH}$ , alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , skupinu  $\text{OCF}_3$ , skupinu  $\text{CN}$ , skupinu  $\text{COMe}$ , skupinu  $\text{OH}$ , alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

R15 znamená cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6 alebo 7 atómov uhlíka;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

12. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo/a 11, kde

R1 znamená skupinu  $\begin{array}{c} \text{R8} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{A} \\ \diagdown \\ \text{R15} \end{array}$ ;

A znamená skupinu  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ ;

n je 0 alebo 1;

R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{R14}$ ;

p je 0 alebo 1;

R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,

pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny a metylsulfonylaminoskupiny;

R2 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu;

R3 znamená heteroarylovú skupinu,

pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, alkylové skupiny s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny, metylsulfonylové skupiny alebo metylsulfonylaminoskupiny;

R4, R5, R6 a R7 nezávisle od seba znamenajú atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , skupinu  $OCF_3$ , skupinu CN, skupinu COMe, skupinu OH, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, metoxyskupinu, etoxyskupinu, dimetylaminoskupinu, sulfamoylovú skupinu, metylsulfonylovú skupinu alebo metylsulfonylaminoskupinu;

R15 znamená cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6 alebo 7 atómov uhlíka;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

13. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nárokov 1, 11 alebo/a 12, kde

- R1 znamená skupinu  $\begin{matrix} R8 \\ \diagdown \\ N-A \\ \diagup \\ R15 \end{matrix}$  ;
- A znamená skupinu  $-C_nH_{2n}-$  ;  
 n je 0 alebo 1;
- R8 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo skupinu  $C_pH_{2p}-R14$  ;  
 p je 0 alebo 1;
- R14 znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu,  
 pričom sú fenylová skupina, naftylová skupina a heteroarylová skupina nesubstituované alebo substituované 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;
- R2 znamená atóm vodíka;
- R3 znamená heteroarylovú skupinu,  
 pričom je heteroarylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná 1 alebo 2 substituentami zvolenými zo skupiny zahŕňajúcej atómy fluóru, atómy chlóru, skupiny  $CF_3$ , skupiny  $OCF_3$ , skupiny CN, skupiny COMe, metylové skupiny, metoxyskupiny, etoxyskupiny, dimetylaminoskupiny, sulfamoylové skupiny a metylsulfonylové skupiny;
- R4 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu alebo metoxyskupinu;
- R5 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupinu COMe, skupinu  $OCF_3$ , skupinu CN alebo skupinu OH;
- R6 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $CF_3$ , metylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;

- R7 znamená atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu  $\text{CF}_3$ , metylovú skupinu, etylovú skupinu, metoxyskupinu alebo skupinu OH;
- R15 znamená cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3, 4, 5, 6 alebo 7 atómov uhlíka;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

14. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 13 a ich fyziologicky prijateľné soli na použitie ako liečivo.

15. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 13 alebo/a jej fyziologicky prijateľnej soli ako účinnú látku, spolu s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a prísadami, a prípadne ešte jednou alebo viacerými ďalšími farmakologickými účinnými látkami.

16. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 13 alebo/a jej fyziologicky prijateľnej soli na prípravu liečiva s blokačným účinkom proti  $\text{K}^+$ -kanálu na terapiu a profylaxiu ochorení sprostredkovaných  $\text{K}^+$ -kanálom.

17. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 13 alebo/a jej fyziologicky prijateľnej soli na prípravu liečiva na terapiu alebo profylaxiu porúch srdcového rytmu, ktoré môžu byť odstránené predĺžením akčného potenciálu.

18. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 13 alebo/a jej fyziologicky prijateľnej soli na prípravu liečiva na terapiu alebo profylaxiu "reentry"

arytmií.

19. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 13 alebo/a jej fyziologicky prijateľnej soli na prípravu liečiva na terapiu alebo profylaxiu supraventrikulárnych arytmií.

20. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 13 alebo/a jej fyziologicky prijateľnej soli na prípravu liečiva na terapiu alebo profylaxiu atriálnej fibrilácie alebo atriálneho flutteru.

21. 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 13 alebo/a jej farmaceuticky prijateľnej soli, ako aj beta-blokátora, ako účinnej látky, spolu s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a prísadami.