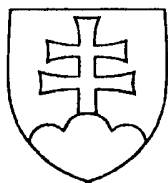


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

117-95

(13) Druh dokumentu: A3

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

C 07 D 471/08,  
A 61 K 31/445

(22) Dátum podania: 31.01.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 44 02 931.4

(32) Dátum priority: 01.02.94

(33) Krajina priority: DE

(43) Dátum zverejnenia: 09.08.95

(86) Číslo PCT:

(71) Prihlasovateľ: Kali-Chemie Pharma GmbH, Hannover, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Mönchengladbach, DE;  
Brückner Reinhard Dr., Hannover, DE;  
Ziegler Dieter Dr., Hemmingen, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Liečivo obsahujúce 3-fenylsulfonyl-3,7-diazobi-cyklo /3,3,1/nonanové zlúčeniny

(57) Anotácia:  
Použitie 3,7,9,9-tetrasubstituovaných 3-fenyl-sul-fonyl-3,7-diazobicyklo |3,3,1| nonanových zlúčenín na výrobu antiarytmicky účinných liečiv a antiarytmicky účinné 3,7,9,9-tetrasubstituované zlúčeniny všeobecného vzorca Ia, kde R<sup>1</sup> znamená alkylovú skupinu s 1-6 atómami uhlíka, alebo cykloalkylalkylovú skupinu so 4-7 atómami uhlíka, R<sup>2</sup> znamená nižší alkyl a R<sup>3</sup> znamená nižší alkyl alebo R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> tvoria spoločný alkylénový reťazec s 3-6 atómami uhlíka, R<sup>4</sup> znamená kyano, R<sup>5</sup>-O-CO-skupinu, kde R<sup>6</sup> znamená nižší alkyl, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-skupinu, kde R<sup>7</sup> znamená nižší alkyl, alebo R<sup>8</sup>-CO-NH-skupinu, kde R<sup>8</sup> znamená nižší alkyl alebo fenyllovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná halogénom, kyano, nitro alebo R<sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>-zvyškom, kde R<sup>9</sup> znamená nižší alkyl, alebo znamená imidazolylový zvyšok umiestnený v polohe 4 fenylového kruhu a R<sup>5</sup> znamená vodík alebo halogén a ich fyziologicky prípustné adičné soli s kyselinami ako i spôsoby a medziprodukty na ich výrobu.

Liečivo obsahujúce 3-fenylsulfonyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanové zlúčeniny

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka použitia 3,7,9,9-tetrasubstituovaných 3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanových zlúčenín, ktoré majú v polohe 3 fenylsulfonylový zbytok substituovaný na fenylovom kruhu a ich soli ako antiarytmicky účinných farmakologických látok a farmaceutických prípravkov, ktoré obsahujú tieto zlúčeniny ako i nových 3,7,9,9-tetrasubstituovaných 3-fenylsulfonyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanových zlúčenín s antiarytmickými vlastnosťami, spôsobov a medziproduktov pre výrobu takýchto zlúčenín.

Doterajší stav techniky

Z DE-OS 3722134 sú známe 3-sulfonyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanové deriváty, u ktorých sa udáva regulačná účinnosť na motilitu žalúdka v gastrointestinálnom trakte.

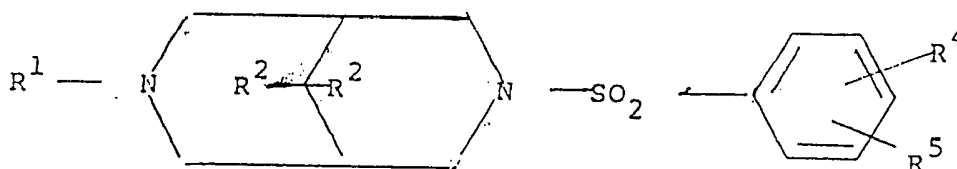
Vynález rieši úlohu vývoja nových antiarytmicky účinných látok a farmaceutických prípravkov so zlepšeným profilom účinnosti. Vynález ďalej rieši tiež úlohu vývoja nových 3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanových zlúčenín, ktoré majú cenné farmakologické vlastnosti.

Podstata vynálezu

Zistilo sa, že skupina v polohe 3 substituovaným fenylsulfonylovým zvyškom substituovaných 3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanových zlúčenín vykazuje cenné farmakologické vlastnosti, vhodné na liečbu porúch srdcového rytmu, a antiarytmický profil účinnosti, čo ju predurčuje na liečbu srdcového rytmu, hlavne tachykardiálnych arytmií.

Podľa vynálezu sa používajú ako antiarytmické účinné látky na výrobu antiarytmických účinných farmaceutických prípravkov

pre liečbu porúch srdcového rytmu u vyšších cicavcov a ľudí 3-fenylsulfonyl-3,7-diazobicyklo[3,3,1]nonanové zlúčeniny všeobecného vzorca I



/I/

kde

R<sup>1</sup> znamená alkylovú skupinu s 1 - 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka,

R<sup>2</sup> znamená nižší alkyl a

R<sup>3</sup> znamená nižší alkyl alebo

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> spolu tvoria alkylénový reťazec s 3 - 6 atómami uhlíka,

R<sup>4</sup> znamená halogén, nitro, trifluórmetyl alebo kyano,

R<sup>6</sup>-O-CO-skupinu, kde R<sup>6</sup> znamená nižší alkyl, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-skupinu, kde R<sup>7</sup> znamená nižší alkyl alebo R<sup>8</sup>-CO-NH-skupinu, kde

R<sup>9</sup> znamená nižší alkyl alebo fenylskupinu, prípadne je substituovaný halogénom, kyano, nitro alebo R<sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>- zvyškom, kde R<sup>9</sup> je nižší alkyl, alebo imidazolylový zvyšok umiestnený v polohe 4 fenylového kruhu,

a

R<sup>5</sup> znamená vodík, alebo halogén a

a ich fyziologicky prípustné adičné soli s kyselinami.

Keď v zlúčeninách všeobecného vzorca I R<sup>1</sup> predstavuje alkylovú skupinu, môže byť táto priama alebo rozvetvená a obsahuje 1 až 6, vhodné 3 až 5, hlavne 4 atómy uhlíka. Cykloalkylalkylskupina R<sup>1</sup> môže obsahovať 4 až 9, vhodné 4 až 7 atómov uhlíka. Ako zvlášť vhodné zvyšky R<sup>1</sup> sú hodnotené alkylové zvyšky s 3 až 5 atómami uhlíka.

Keď substituenty R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> predstavujú nižší alkyl, môžu byť tieto alkylové skupiny priame alebo rozvetvené a obsahujú 1 až 4, vhodné 1 až 3 atómy uhlíka a znamenajú hlavne metyl. Keď R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> tvoria spoločnú alkylénovú skupinu, môže táto obsahovať 3

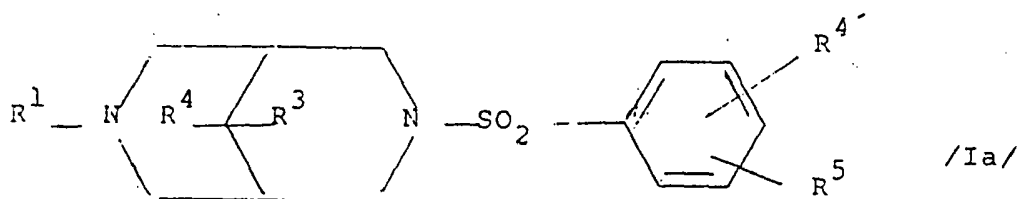
až 6, vhodné 4 až 5 atómov uhlíka. Ako zvlášť vhodné sa prejavili tie zlúčeniny, kde  $R^2$  a  $R^3$  znamenajú každý nižší alkyl, hlavne metyl.

Keď substituent  $R^4$  obsahuje nižšiu alkylovú skupinu, môže byť priama alebo rozvetvená a obsahovať 1 až 4, hlavne 1 až 3 atómy uhlíka a vhodné metylskupinu. Substituent  $R^4$  vhodné predstavuje kyano alebo imidazolylový zbytok umiestnený v polohe 4 fenylového kruhu.

Ako farmakologicky prípustné adičné soli s kyselinami sú vhodné pri zlúčeninách vzorca I napríklad ich soli s anorganickými kyselinami, napríklad s halogénovodíkovými kyselinami, hlavne s kyselinou chlórovodíkovou, s kyselinou sírovou alebo s kyselinami fosforečnými, alebo s organickými kyselinami, napríklad s nižšími alifatickými mono- alebo dikarboxylovými kyselinami ako je kyselina malónová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina mliečna, kyselina vinná, kyselina octová alebo kyselina citrónová, alebo s organickými sulfónovými kyselinami napríklad s nižšími alkánsulfónovými kyselinami ako je kyselina metánsulfónová alebo prípadne na benzénovom kruhu halogénom alebo nižším alkylom substituované benzénsulfónové kyseliny ako kyselina p-toluénsulfónová.

Podstatou vynálezu je použitie zlúčení všeobecného vzorca I ako antiarytmicky účinných farmakologických látok na výrobu liečiv a použitie týchto účinných látok na výrobu antiarytmických účinných liečiv.

3-fenylsulfonyl-3,7-diazobicyklo[3,3,1]nonanové zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



kde

R<sup>1</sup> znamená alkylovú skupinu s 1 - 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka,

R<sup>2</sup> znamená nižší alkyl a

R<sup>3</sup> znamená nižší alkyl alebo

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> spolu tvoria alkylénový reťazec s 3 - 6 atómami uhlíka,

R<sup>4</sup> znamená kyano, R<sup>6</sup>-O-CO-skupinu, kde R<sup>6</sup> znamená nižší alkyl,

R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-skupinu, kde R<sup>7</sup> znamená nižší alkyl alebo R<sup>8</sup>-CO-NH

-skupinu, kde R<sup>8</sup> znamená nižší alkyl alebo fenylskupinu, kto-

rá je prípadne substituovaná halogénom, kyano, nitro alebo

R<sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>- zvyškom, kde R<sup>9</sup> znamená nižší alkyl, alebo znamená

imidazolylový zvyšok umiestnený v polohe 4 fenylového kruhu,

a

R<sup>5</sup> znamená vodík, alebo halogén a

ich fyziologicky prípustné adičné soli s kyselinami neboli

ešte doteraz popísané v literatúre a predstavujú nové cenné

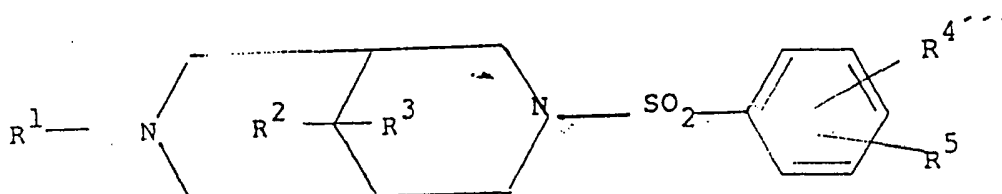
farmakologické účinné látky, ktoré tiež tvoria podstatu

predloženého vynálezu.

Ostatné zlúčeniny vzorca I používané podľa vynálezu ako antiarytmické účinné látky patria do rozsahu zlúčenín popísaných v uvedenom DE-OS 3722134, z ktorého sú známe.

Podľa vynálezu sa 3-fenylsulfonyl-3,7-diazobicyklo[3,3,1]nonanové zlúčeniny vzorca I a ich adičné soli s kyselinami získavajú známym spôsobom

a/ pre výrobu zlúčenín vzorca I e

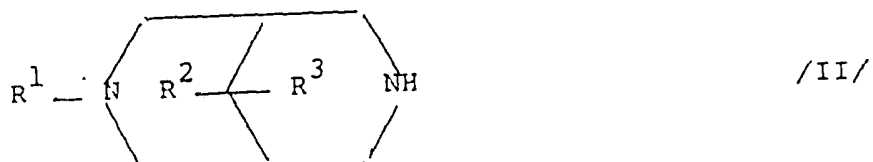


/Ie/

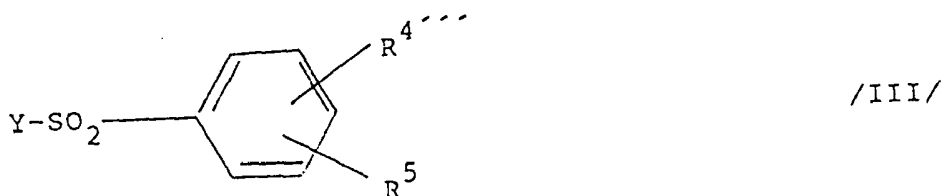
kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>5</sup> majú vyššie uvedený význam a R<sup>4</sup>/// znamená halogén, nitro, trifluórmetyl alebo kyano, R<sup>6</sup>-O-CO- skupinu, kde R<sup>6</sup> má vyššie uvedený význam, R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-skupinu, kde R<sup>7</sup>

má vyššie uvedený význam alebo  $R^6$  -CO-NH-skupinu, kde  $R^6$  znamená nižší alkyl,

so zlúčeninami všeobecného vzorca II

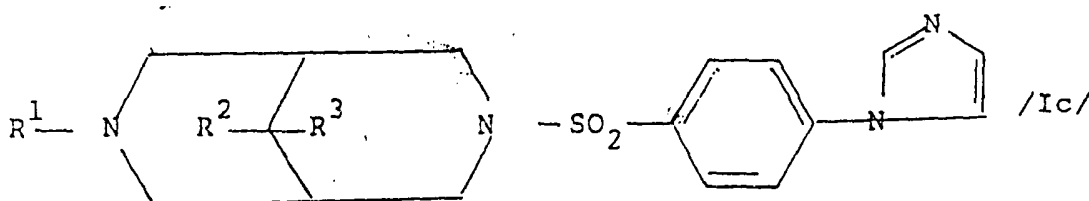


kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  majú vyššie uvedený význam sa nechajú reagovať so zlúčeninami všeobecného vzorca III



kde  $R^4$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam a Y znamená reaktívnu skupinu, alebo

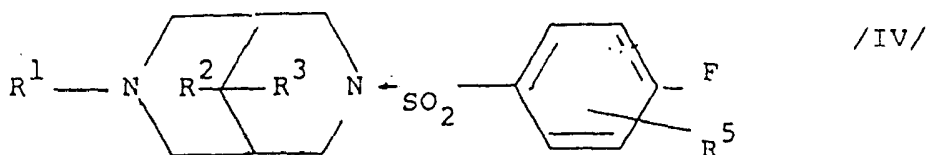
b/ sa pre výrobu zlúčenín všeobecného vzorca Ic



kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam sa nechá reagovať imidazol vzorca V

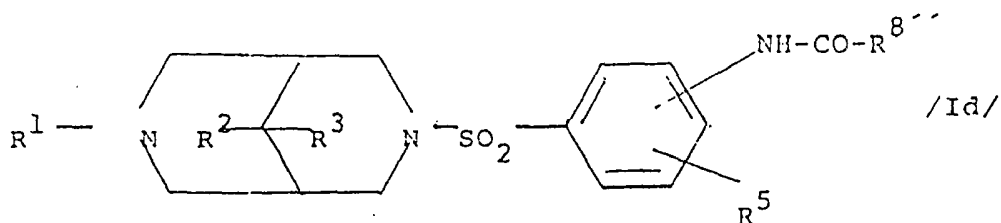


so zlúčeninou všeobecného vzorca IV

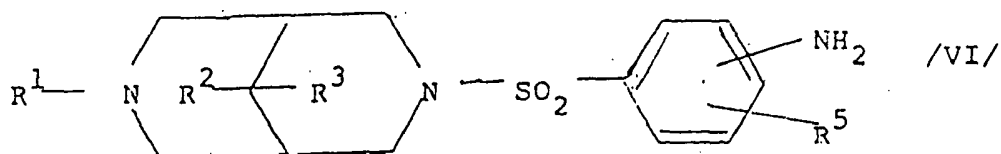


kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam, alebo

c/ pre výrobu zlúčenín všeobecného vzorca Id



kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam a  $R^{8//}$  znamená fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná halogénom, kyano, nitro alebo  $R^9$ -SO<sub>2</sub>-zvyškom, kde  $R^9$  znamená nižší alkyl, so zlúčeninami všeobecného vzorca VI



kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam sa acylujú s kyselinami alebo reakcieschopnými derivátmi kyselín všeobecného vzorca VII

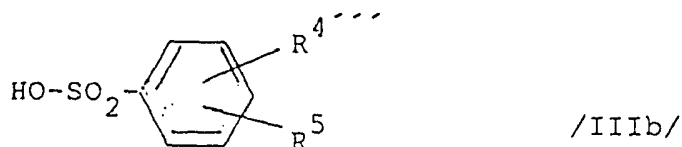


kde  $R^{8//}$  má vyššie uvedený význam

a prípadne sa voľné zlúčeniny vzorca I prevedú na svoje adičné soli s kyselinami, alebo sa adičné soli s kyselinami prevedú na voľné zlúčeniny vzorca I.

Reakcie derivátov sulfónových kyselín vzorca III s 3,7-dia-

zobi-cyklo[3,3,1]nonanovými zlúčeninami vzorca II podľa varianty a/ spôsobu sa môžu vykonať známymi metódami pre tvorbu sulfonamidov acyláciou. Ako reakcie schopné deriváty prichádzajú do úvahy hlavne halogenidy sulfónových kyselín, hlavne chloridy a anhydridy sulfónových kyselín vzorca IIIb



kde  $R^{4///}$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam. Reaktívna skupina Y v zlúčeninách vzorca III tak môže znamenať napríklad halogén, hlavne chlór alebo fenylsulfonyloxiskupinu substituovanú na fenylom kruhu  $R^{4///}$  a  $R^5$ . Acylácia sa môže vykonať v inertnom rozpúšťadle pri reakčných podmienkach a teplotách medzi  $0^{\circ}\text{C}$  a teplotou varu rozpúšťadla. Ako rozpúšťadlá sú vhodné halogénované uhlovodíky ako je dichlórmetán alebo chloroform, aromatické uhlovodíky ako je benzén, toluén alebo chlórbenzén, cyklické étery ako je tetrahydrofurán alebo dioxan, dimetylformamid alebo zmesi týchto rozpúšťadiel. Acylácia sa môže tiež vykonať v prítomnosti činidla, ktoré viaže kyselinu. Ako činidlá viažúce kyselinu sú vhodné anorganické bázy, hlavne uhličitaný alkalickej kovov alebo organické bázy, hlavne terciálne nižšie alkylamíny a pyridín, ako napríklad trietylamin alebo 4-dimetylaminopyridín.

Reakcia zlúčenín vzorca IV s imidazolom podľa varianty spôsobu b/ sa môže vykonať známym spôsobom v organickom inertnom rozpúšťadle pri reakčných podmienkach a zvýšených teplotách, napríklad pri teplotách medzi  $70$  a  $150^{\circ}\text{C}$ . Ako rozpúšťadlá sú vhodné hlavne dimetylsulfoxid, dimetylformamid a acetonitril. Zlúčeniny vzorca IV sa nechajú vhodne reagovať s asi 3 až 6 ekvivalentami imidazolu. Všeobecne je vhodné pracovať s prídavkom 1-3 ekvivalentov anorganickej bázy, napríklad uhličitanu alkalickeho kovu.

Reakcia aminoszlúčenín vzorca VI s kyselinami alebo s derivátmi kyselín vzorca VII podľa varianty c/ spôsobu sa môže vy-



konat' známymi metódami pre acyláciu anilínových derivátov. Ako reakcie schopné deriváty vzorca III prichádzajú hlavne do úvahy halogenidy kyselín, vhodné chloridy a anhydridy kyselín. Reakcia takýchto derivátov kyselín so zlúčeninami vzorca VI sa môže vykonať pri reakčných podmienkach vhodných pre tvorbu amidov, napríklad pri podmienkach už uvedených vo variante a/. Ak sa použijú kyseliny vzorca VII, môže byť reakcia vhodne vykonaná v prítomnosti jedného z kopulačných činidiel, ktoré sú známe z peptidovej chémie, vhodných pre tvorbu amidov. Ako príklady kopulačných činidiel, ktoré podporujú tvorbu amidov s voľnými kyselinami tým, že reakciou s kyselinou vytvárajú reakcie schopné deriváty kyselín, sú uvádzané hlavne alkylkarbodiimidy, karbonyldiimidazol a N-nižší alkyl-2-halogénpyridiniové soli ako N-metyl-2-chlórpyridiniumjodid. Reakcia v prítomnosti kopulačného činidla sa môže výhodne vykonať v inertom organickom rozpúšťadle, napríklad v halogénovanom uhľovodíku a/lebo v aromatickom uhľovodíku, prípadne v prítomnosti amínu, ktorý viaže kyselinu.

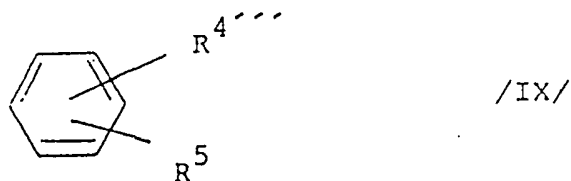
Zlúčeniny vzorca I môžu byť známym spôsobom izolované z reakčnej zmesi a prečistené. Adičné soli s kyselinami môžu byť známym spôsobom prevedené na voľné bázy a tieto môžu byť, ak je to žiadúce, známym spôsobom prevedené na farmakologicky prípustné adičné soli s kyselinami.

Keď sú v zlúčeninách vzorca I rozdielne substituenty  $R^2$  a  $R^3$ , obsahujú zlúčeniny centrum chiralít a môžu existovať v dvoch opticky aktívnych formách alebo ako racemát. Predložený vynález zahrňuje nielen racemické zmesi ale tiež optické izoméry týchto zlúčenín vzorca I. Opticky aktívne zlúčeniny sa môžu získať z racemických zmesí, známym spôsobom bežnými deliacími postupmi, napríklad chromatografickým delením na chirálnych deliacich materiáloch alebo frakčnou krištalizáciou vhodnej soli s opticky aktívnymi kyselinami. Enantiomérne čisté zlúčeniny môžu byť vyrobené tiež syntézou zo odpovedajúcich enantiomérne čistých východiskových zlúčenín vzorca II.

Východiskové zlúčeniny vzorca II sú známe z DE-OS 3722134

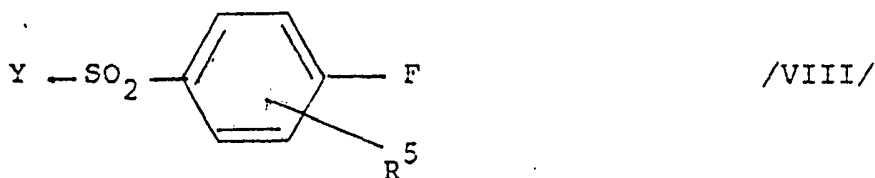
a/alebo môžu byť vyrobené analogicky metódam popísaným v tomto DE-OS alebo podľa metód tam popísaných, známym spôsobom.

Východiskové zlúčeniny vzorca III sú známe alebo môžu byť vyrobené známym spôsobom. Napríklad môžu byť aromáty všeobecného vzorca IX



kde  $R^{4'}$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam, prevedené známym spôsobom kyselinou chlór-sulfónovou a/alebo sulfonylchloridom, na odpovedajúce substituované benzénsulfochloridy vzorca III.

Východiskové zlúčeniny vzorca IV sa môžu získať tak, že sa nechajú reagovať zlúčeniny vzorca II s derivátmi sulfónových kyselín vzorca VIII



kde Y a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam. Reakcia sa môže vykonať pri podmienkach už uvedených pre reakciu zlúčenín vzorca II so zlúčeninami vzorca III.

Zlúčeniny vzorca VI sú nové zlúčeniny, ktoré sú cennými medziproduktami na výrobu farmakologicky účinných zlúčenín, napríklad zlúčenín vzorca Id. Zlúčeniny vzorca V sa môžu získať tak, že z odpovedajúcich zlúčenín vzorca I, kde  $R^4$  predstavuje acylaminový zbytok  $R^{6'}-CO-NH-$ , kde  $R^{6'}$  má vyššie uvedený význam sa hydrolyticky odštiepi acylskupina  $R^{6'}-CO-$ . Hydrolyza sa môže vykonať známym spôsobom v kyslom alebo alkalickom prostredí.

S prekvapením sa zistilo, že podľa vynálezu používaná skupina zlúčenín vzorca I a ich fyziologicky prípustných adičných solí s kyselinami, vykazuje nielen antiarytmický účinok ale

hlavne antiarytmické vlastnosti triedy III a pôsobí predĺženie efektívneho refrakčného času v srdci, ktoré predlžuje QT-interval na EKG. Zlúčeniny vykazujú dobrý profil účinnosti a dobrú znášanlivosť, dlhšiu účinnosť a tým vysokú selektivitu antiarytmickej účinnosti voči bradykardickým a tlak znižujúcim vlastnostiam čím v antiarytmicky účinných dávkach nevzniká žiadne terapeuticky nežiadúce ovplyvnenie srdcovej frekvencie a/lebo krvného tlaku. Zlúčeniny sa vyznačujú tým, že antiarytmický účinok je zvlášť vynikajúci pri tachykardických podmienkach.

Antiarytmickú účinnosť zlúčenin je možné dokázať metódami štandardných farmakologických testov.

Popis farmakologických testovacích metód:

#### 1. Stanovenie minimálnej toxickej dávky

Samci myši hmotnosti 20 až 25 g sa podrobia p.o. maximálnym dávkam 300 mg/kg skúšanej substancie. Zvieratá sa sledujú 3 hodiny a zisťuje sa vznik toxických symptómov. V čase 72 hodín po aplikácii sa registrujú všetky symptómy aj prípady úhynu. Sprievodné symptómy sa sledujú a registrujú. Ak je pozorovaný úhyn alebo silné toxické symptómy, podávajú sa ďalším myšiam nižšie dávky až dotedy, kým prestane dochádzať k toxickým symptómom. Najnižšia dávka, ktorá spôsobuje úhyn alebo silné toxické symptómy, je uvedená v nasledujúcej tabuľke ako minimálna toxická dávka. Čísla príkladov uvedené v tabuľke A sú zhodné s nasledujúcimi číslami príkladov výroby.

#### Tabuľka A

Testovaná substancia príklad č.	minimálna toxická dávka mg/kg myš p.o.
1	> 300
2	> 300
6	> 300
15	> 300

20	> 300
21	> 300
22	> 300
24	> 300
47	> 300

## 2. Skúška antiarytmických vlastností substancií pri tachykardických podmienkach na narkotizovaných morčatách in vivo.

Pôsobenie substancií na účinný refrakčný čas / =ERP / a krvný tlak pri aplikácii i.v. pri zvýšenej srdcovej frekvencii sa skúša na narkotizovaných morčatách. Zvieratám, v plnej narkóze, sa zasunie bipolárny dráždiaci katéter do pravého ventrikula jugulárnej cievy. Týmto sa získa srdcová frekvencia zvierat elektrickým dráždením v priebehu celého pokusu, ktorá je približne 150 % normálnej srdcovej frekvencie. Do druhej jugulárnej cievy sa zavedie kanyla pre i.v. aplikáciu testovanej substancie. Počas pokusu sa meria systolický a diastolický arteriálny tlak krvi / =SAP a DAP / v artérii carotis meračom tlaku / Statham - tlakomer /. Testované substancie sa aplikujú vo zvyšujúcich dávkach. Pred aplikáciou prvej dávky a vždy 8 minút po každej dávke sa stanovuje ERP pomocou dvojitého tepového protokolu. Dávka, pri ktorej sa dosiahne predĺženie ERP na 115 % pôvodnej hodnoty sa hodnotí ako účinná dávka / ERP-ED<sub>115</sub> /. Ako účinné dávky na zníženie krvného tlaku sa považujú tie dávky, pri ktorých sa zníži SAP na 85 % z pôvodnej hodnoty / =SAP-ED<sub>85</sub> / a dávky pri ktorých sa zníži DAP na 85 % svojej pôvodnej hodnoty / =DAP-ED<sub>85</sub> /.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené výsledky dosiahnuté vyššie opísanou metódou. Číselné označenie testovaných substancií zodpovedá číslam príkladov v nasledujúcich príkladoch výroby.

Tabuľka B

Príklad č.	antiarytmická účinnosť	pokles tlaku krvi	
	ERP-ED <sub>115</sub> v $\mu\text{mol/kg i.v.}$	ED <sub>85</sub> v $\mu\text{mol/kg i.v.}$ DAP	SAP
1	1	10	7
3	8	32	32
6	7	10	10
41	1	10	10
48	8	-	-

Účinnosť zlúčenín, ktoré predlžujú refrakčný čas, je možné tiež dokázať in vitro testami na morčiatách stanovením funkčného refrakčného času na izolovanom papilárnom svalu pravej srdcovej komory.

Získané výsledky testov dokazujú, že zlúčeniny vzorca I majú antiarytmický účinok a významne predlžujú účinný refrakčný čas srdcového svalu a že účinný pokles krvného tlaku spôsobujú až dávky substancie, ktoré sú výrazne vyššie ako dávky účinné pre predĺženie refrakčného času.

Na základe svojho vyššie uvedeného profilu účinnosti sú substancie vhodné na potlačenie tachykardických porúch srdcového rytmu / extrasystoly, komorové fibrilácie a chvenie / a môžu byť použité pri profylaxii a liečení porúch srdcového rytmu u vyšších cicavcov a ľudí. Vhodné sú hlavne tie substancie, ktoré zabraňujú výskytu tachyarytmií, t.j. arytmií, ktoré sú spojené so zvýšením srdcovej frekvencie.

Používané dávky sú individuálne, môžu sa líšiť a meniť podľa druhu liečeného stavu a použitej substancie a aplikačnej formy. Všeobecne sú však pre aplikáciu ľuďom a vyšším cicavcom vhodné liekové formy s obsahom účinnej látky od 0,5 do 100, zvlášť 1 až 25 mg účinnej látky na jednotlivú dávku.

Ako liečivo môžu byť zlúčeniny vzorca I obsiahnuté spolu so zvyčajnými farmaceutickými pomocnými látkami v galenických prípravkoch ako sú napríklad tabletky, kapsule, dražé, čípky, alebo v roztokoch. Tieto galenické prípravky sa vyrábajú

známymi metódami použitím zvyčajných tuhých alebo kvapalných nosičov ako sú napríklad mliečny cukor, škroby, talok alebo kvapalné parafíny a/alebo použitím farmaceuticky zvyčajných pomocných látok, napríklad prostriedkov pre rozpad tabletiiek, prostriedkov pre rozpúšťanie alebo konzervačných prostriedkov.

Nasledujúce príklady slúžia na bližšie objasnenie vynálezu, neznamenajú však v žiadnom prípade jeho obmedzenie.

#### Príklady realizácie vynálezu

##### Príklad 1

7-(n-Butyl)-3-/(4-kyanofenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonan

K roztoku 2,37 g 7-(n-butyl)-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanu v 30 ml dichlórmetánu sa za chladenia prikvapká 2,5 g roztoku chloridu kyseliny 4-kyanobenzénsulfónovej v 20 ml dichlórmetánu. Potom sa odstráni chladenie ľadom, reakčná zmes sa mieša jednu hodinu pri izbovej teplote. Pritom sa hydrochlorid titulnej zlúčeniny vylúči vo forme bielej zrazeniny. Krištály sa odsajú a pri 60 °C sa sušia vo vákuovej sušiarňi. Získa sa 2,5 g 7-(n-butyl)-3-/(4-kyanofenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonan-hydrochloridu s teplotou topenia 99 °C.

##### Príklad 2

7-(n-Butyl)-3-/(4-acetylaminofenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonan

K roztoku 39,3 g 7-(n-butyl)-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanu a 29 ml trietylaminu v 700 ml dichlórmetánu sa za chladenia ľadom prikvapká roztok 43,7 g chloridu kyseliny 4-acetamidofenylsulfónovej v 100 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny pri izbovej teplote. Potom sa reakčná

zmes zmieša s vodou a extrahuje dvakrát dichlórmetánom. Spojené dichlórmetánové fázy sa sušia síranom horečnatým a odparia sa. Ako zvyšok sa získa 42,4 g 7-(n-butyl)-3-/(4-acetylaminofenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanu.

2,9 g titulnej bázy sa rozpustí v 20 ml etylesteru kyseliny octovej. K roztoku sa za chladenia ľadom pridá roztok 1,1 g kyseliny vínnej v 20 ml acetónu. Pritom vykrištalizuje hydrogénvinnan titulnej zlúčeniny. Krištály sa odsajú a sušia vo vákuovej sušiarňi pri 50 °C. Získa sa 3,6 g monohydrogénvinnanu titulnej zlúčeniny s teplotou topenia 130 °C.

### Príklad 3

7-(n-Butyl)-3-/(4-imidazol-1-yl) fenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonan

A/ K roztoku 7,8 g 7-(n-butyl)-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanu v 40 ml dichlórmetánu sa za chladenia ľadom prikvapká roztok 7,2 g chloridu kyseliny 4-fluórbenzénsulfónovej v 10 ml dichlórmetánu. Potom sa odstráni chladenie ľadom a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. K reakčnej zmesi sa pridá vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a extrahuje sa dvakrát dichlórmetánom. Spojené dichlórmetánové extrakty sa sušia síranom horečnatým a odparia sa. Získa sa 12,9 g 7-(n-butyl)-3-/(4-fluórfenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanu.

B/ 12,9 g už získaného produktu, 5,8 g uhličitanu draselného a 2,4 g imidazolu sa zahrieva v 200 ml dimetylsulfoxidu 10 hodín pri teplote 120 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí, uhličitan draselný sa odfiltruje a filtrát sa odparí. Zbytok sa zmieša s vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahuje sa dvakrát dichlórmetánom. Spojené dichlórmetánové extrakty sa sušia síranom horečnatým a odparia sa. Surová titulózná zlúčenina, ktorá je vo forme olejového zvyšku sa prečistí chromatograficky cez oxid hlinitý pri použití etylesteru kyseliny octovej ako elučného činidla. Získa sa 4,2 g 7-(n-butyl)-3-/(4-(imidazol-1-

yl)-fenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanu s teplotou topenia 148 až 150 °C.

#### Príklad 4

7-(n-Butyl)-3-/(4-(4-kyanobenzoylamino)-fenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonan

A/ 5,1 g 7-(n-butyl)-3-/(4-acetylaminofenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanu / výroba vid' príklad 2 / a 1,5 g hydroxidu draselného sa zahrieva pod refluxom v 100 ml etanolu 6 hodín. Potom sa reakčná zmes ochladí, pridá sa voda a extrahuje sa dvakrát dietyléterom. Spojené éterové extrakty sa sušia síranom horečnatým a odparia sa. Získa sa 4,0 g 7-(n-butyl)-3-/(4-aminofenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanu, ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom reakčnom stupni.

B/ 1,4 g uvedeného reakčného produktu a 0,63 g 4-kyanobenzoylchloridu sa rozpustí v 20 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa nechá reagovať 1 hodinu pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa potom zpracuje pridaním vodného roztoku hydroxidu sodného tak, že je alkalická. Potom sa vodná fáza oddelí a dvakrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené dichlórmetánové fázy sa sušia síranom horečnatým a odparia sa. Surová titulná zlúčenina získaná ako krištálický zvyšok sa prekrištalizuje z dietyléteru a získané krištály sa sušia pri teplote 60 °C vo vákuovej sušiarňi. Získa sa 1,3 g 7-(n-butyl)-3-/(4-(4-kyanobenzoylamino)-fenyl)-sulfonyl/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonanu s teplotou topenia 145 °C.

Spôsobmi popísanými v uvedených príkladoch môžu byť vyrobené tiež zlúčeniny vzorca I uvedené v nasledujúcej tabuľke.



Pr. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	SOL.	t. t. °C
60	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	5-Cl	0, 8 HCl	194
61	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	H	1, 4 HTa	100
62	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	H	1 HTa	159-160
63	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-Br	H	1 HCl	218-222
64	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-J	H	1 HCl	222-227
65	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	2-CF <sub>3</sub>	H	B	63
66	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-CF <sub>3</sub>	H	1 HCl	114
67	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-NO <sub>2</sub>	4-Cl	B	73-75
68	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-Br	H	B	140
69	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	H	B	130
70	Cyh-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-Br	H	1 HTa	am
71	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3-Cl	H	B	134-135
72	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3-Cl	H	1 HTa	202
73	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4-Br	H	B	135
74	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	3-Cl	4-Cl	B	96

Im = Imidazol-1-yl, phen = fenylný, n = normálný, i = izo, Cyp = Cyklopropyl,  
 Cyh = Cyklohexyl, HCl = Hydrochlorid, HTa = Hydrogéntartarát, B = Báza,  
 HMa = Hydrogénmalonát

Tit. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	SOL	bp. °C
19	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-NH-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	0.9 HCl	230-232
20	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-NH-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	1 HCl	210-211
21	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-CN	H	1 HMa	146
22	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-NH-CO-CH <sub>3</sub>	H	1 HCl	152
23	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-Im	H	B	112-113
24	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-NH-CO-(4-NO <sub>2</sub> -phen)	H	1 HTa	am
25	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-NH-CO-phen	H	1 HTa	191-192
26	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-NH-CO-(4-Cl-phen)	H	1,4 HTa	125
27	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-NH-CO-(4-Br-phen)	H	1,4 HCl	236-238
28	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-NH-CO-(4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -phen)	H	1,25 HTa	163
29	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4-CN	H	B	140-143
30	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4-CO-OCH <sub>3</sub>	H	1 HCl	95-98
31	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4-Im	H	B	196-200
32	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	4-CN	H	B	105-110
33	Cyp-CH <sub>2</sub> -	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	4-CN	H	1 HCl	79-80
34	CH <sub>3</sub> -	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4-CN	H	B	182
35	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-NO <sub>2</sub>	H	1 HCl	130-132
36	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-NO <sub>2</sub>	H	B	135
37	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	4-Cl	H	1 HCl	92-97
38	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-Cl	H	1 HCl	132-137

Pr. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	SOL	t.t. °C
39	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	H	1 HTa	am
40	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	2-NO <sub>2</sub>	H	1 HTa	173
41	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-NO <sub>2</sub>	H	1 HMa	160-162
42	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-F	H	1 HTa	am
43	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-Br	H	1 HCl	177-178
44	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	4-Cl	1 HCl	170-173
45	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	4-F	1 HCl	165
46	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-CF <sub>3</sub>	H	2 HTa	am
47	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	4-NO <sub>2</sub>	H	1 HCl	107
48	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	4-NO <sub>2</sub>	H	1 HMa	140
49	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	4-NO <sub>2</sub>	H	1 HMa	141-143
50	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	4-Br	H	1 HCl	157-158
51	Cyh-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4-Br	H	B	143-145
52	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-F	H	1,4 HTa	am
53	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4-NO <sub>2</sub>	H	B	157-159
54	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4-Br	H	1 HCl	211
55	Cyh-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	H	1 HTa	am
56	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	3-Cl	H	B	45-48
57	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	2-Cl	H	1 HTa	am
58	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	H	1 HTa	102
59	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	2-Cl	5-Cl	1 HTa	am

Pr. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	sol <sup>t</sup>	t. f. °C
60	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	5-Cl	0,8 HCl	194
61	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	H	1,4 HTa	100
62	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	H	1 HTa	159-160
63	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-Br	H	1 HCl	218-222
64	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-J	H	1 HCl	222-227
65	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	2-CF <sub>3</sub>	H	B	63
66	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-CF <sub>3</sub>	H	1 HCl	114
67	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-NO <sub>2</sub>	4-Cl	B	73-75
68	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-Br	H	B	140
69	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	3-Cl	H	B	130
70	Cyh-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-Br	H	1 HTa	am
71	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		3-Cl	H	B	134-135
72	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		3-Cl	H	1 HTa	202
73	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		4-Br	H	B	135
74	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	3-Cl	4-Cl	B	96

Príklad 1

Tabletky, ktoré obsahujú 7-(n-butyl)-3-/(4-kyanofenyl)-sulfonyl  
/-9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo|3,3,1|nonan-hydrochlorid

Vyrobia sa tabletky nasledujúceho zloženia na jednu tabletku:

7-(n-butyl)-3-/(4-kyanofenyl)-sulfonyl/ -9,9-dimetyl-3,7-diazobicyklo 3,3,1  nonan-hydrochlorid	20 mg
kukuričný škrob	60 mg
mliečny cukor	135 mg
želatína /ako 10 % roztok/	6 mg

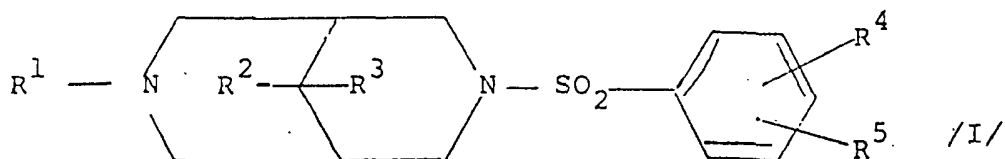
Účinná látka, kukuričný škrob a mliečny cukor sa zahustia  
10 % roztokom želatíny. Pasta sa rozdrobí, granulát, ktorý  
vznikne, sa naniesie na vhodný plech a suší sa pri teplote 45  
°C. Sušený granulát sa nasype do drviaceho zariadenia a premie-  
ša sa v mixéri s ďalšími pomocnými látkami:

talok	5 mg
stearan horečnatý	5 mg
kukuričný škrob	9 mg

a potom sa vylisujú tabletky hmotnosti 240 mg.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie 3-fenylsulfonyl-3,7-diazobicyklo[3,3,1]nonanových zlúčenín všeobecného vzorca I



kde

R<sup>1</sup> znamená alkylovú skupinu s 1 - 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka,

R<sup>2</sup> znamená nižší alkyl a

R<sup>3</sup> znamená nižší alkyl alebo

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> spolu tvoria alkylénový reťazec s 3 - 6 atómami uhlíka,

R<sup>4</sup> znamená halogén, nitro, trifluórmetyl alebo kyano,

R<sup>6</sup>-O-CO-skupinu, kde R<sup>6</sup> znamená nižší alkyl,

R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-skupinu, kde R<sup>7</sup> znamená nižší alkyl alebo

R<sup>8</sup>-CO-NH-skupinu, kde R<sup>8</sup> znamená nižší alkyl alebo fenylovú skupinu, ktorý je prípadne substituovaný halogénom, kyano,

nitro alebo R<sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>- zvyškom, kde R<sup>9</sup> je nižší alkyl, alebo znamená imidazolylový zvyšok umiestnený v polohe 4 fenylového kruhu a

R<sup>5</sup> znamená vodík alebo halogén,

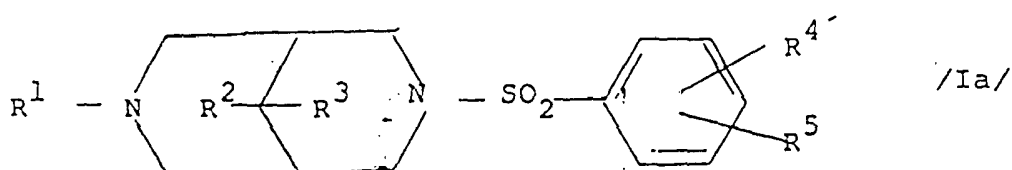
a ich fyziologicky prípustné adičné soli s kyselinami k výrobe farmaceutických prípravkov na liečenie porúch srdcového rytmu u vyšších cicavcov a ľudí.

2. Použitie podľa nároku 1, v y z n a č u j e s a t ý m, že sa použijú zlúčeniny, kde R<sup>1</sup> znamená alkylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka a R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> znamenajú každý nižší alkyl.

3. Použitie podľa niektorého z uvedených nárokov v y z n a č u j e s a t ý m, že sa použijú zlúčeniny, kde R<sup>4</sup> znamená kyano alebo imidazolylový zvyšok umiestnený v polohe 4 fenylového kruhu.

4. Antiarytmicky účinné liečivo vyznačujúce sa tým, že obsahuje antiarytmicky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 a bežne používané farmaceutické pomocné a/alebo nosičové látky.

5. Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



kde

R<sup>1</sup> znamená alkylovú skupinu s 1 - 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka,

R<sup>2</sup> znamená nižší alkyl a

R<sup>3</sup> znamená nižší alkyl alebo

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> spolu tvoria alkylénový reťazec s 3 - 6 atómami uhlíka,

R<sup>4</sup> znamená kyano, R<sup>6</sup>-O-CO-skupinu, kde R<sup>6</sup> znamená nižší alkyl,

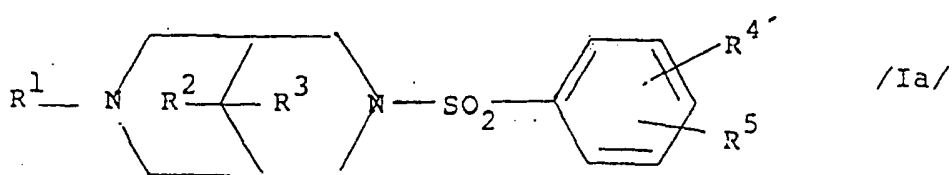
R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-skupinu, kde R<sup>7</sup> znamená nižší alkyl alebo

R<sup>8</sup>-CO-NH-skupinu, kde R<sup>8</sup> znamená nižší alkyl alebo fenylnskupinu, ktorá je prípadne substituovaná halogénom, kyano, nitro alebo R<sup>9</sup>-SO<sub>2</sub>-zvyškom, kde R<sup>9</sup> znamená nižší alkyl, alebo imidazolylový zvyšok umiestnený v polohe 4 fenylového kruhu a

R<sup>5</sup> znamená vodík alebo halogén a

ich fyziologicky prípustné adičné soli s kyselinami.

6. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca Ia



kde

R<sup>1</sup> znamená alkylovú skupinu s 1 - 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu so 4 až 7 atómami uhlíka,

R<sup>2</sup> znamená nižší alkyl a

R<sup>3</sup> znamená nižší alkyl alebo

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> spolu tvoria alkylénový reťazec s 3 - 6 atómami uhlíka,

R<sup>4/</sup> znamená kyano, R<sup>6</sup>-O-CO-skupinu, kde R<sup>6</sup> znamená nižší alkyl,

R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-skupinu, kde R<sup>7</sup> znamená nižší alkyl alebo R<sup>6</sup>-CO-NH

-skupinu, kde R<sup>6</sup> znamená nižší alkyl alebo fenylovú skupinu,

ktorá je prípadne substituovaná halogénom, kyano, nitro alebo

R<sup>9</sup> -SO<sub>2</sub>- zvyškom, kde R<sup>9</sup> znamená nižší alkyl, alebo znamená

imidazolylový zvyšok umiestnený v polohe 4 fenylového kruhu,

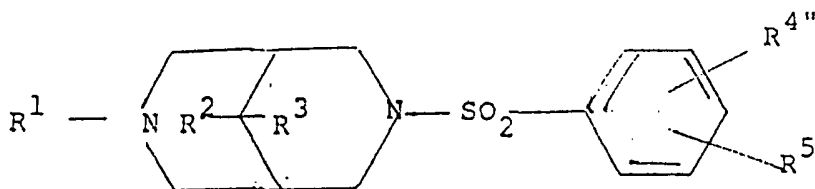
a

R<sup>5</sup> znamená vodík, alebo halogén a

ich fyziologicky prípustné adičné soli s kyselinami v y z n a -

č u j ú c e s a t ý m , že sa

a/pre výrobu zlúčenín všeobecného vzorca Ib



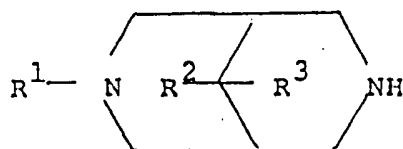
kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>5</sup> majú vyššie uvedený význam a R<sup>4/</sup> zname-

ná kyano, R<sup>6</sup>-O-CO-skupinu, kde R<sup>6</sup> má vyššie uvedený význam,

R<sup>7</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-skupinu, kde R<sup>7</sup> má vyššie uvedený význam alebo

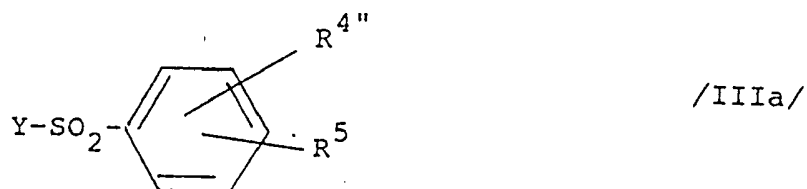
R<sup>6</sup>/ -CO-NH-skupinu, kde R<sup>6</sup>/ znamená nižší alkyl,

sa nechajú zlúčeniny všeobecného vzorca II



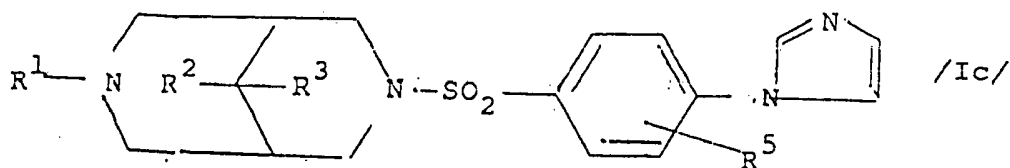


kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  majú vyššie uvedený význam,  
so zlúčeninami všeobecného vzorca IIIa

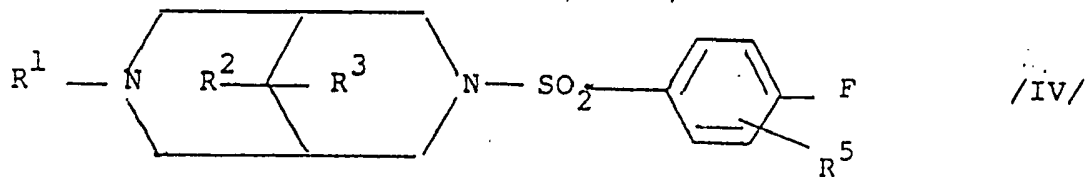


kde  $R^4$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam a Y znamená reaktívnu skupinu, alebo

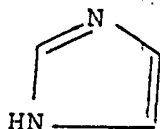
b/ pre výrobu zlúčenín všeobecného vzorca Ic



kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam,  
so zlúčeninami všeobecného vzorca IV

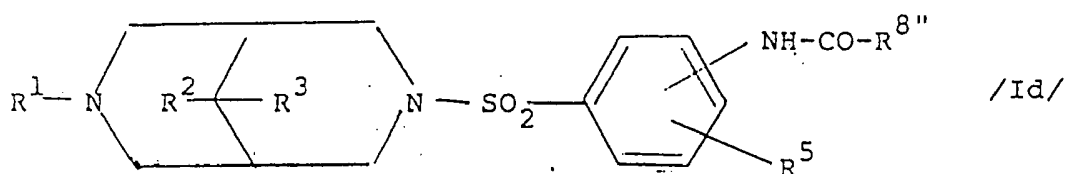


kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  majú vyššie uvedený význam,  
nechajú reagovať s imidazolom vzorca V



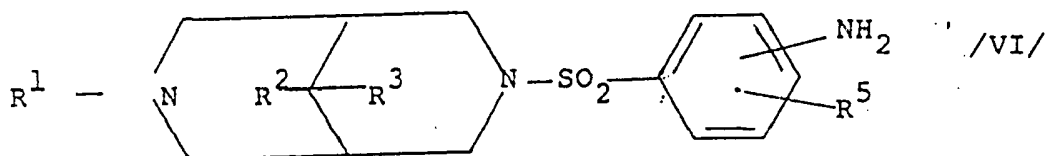
alebo

c/ pre výrobu zlúčenín všeobecného vzorca Id



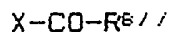
kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam a  $R^{8''}$  znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná halogénom, kyano, nitro alebo  $R^7$ - $SO_2$ -zvyškom, kde  $R^7$  znamená nižší alkyl,

sa acylujú so zlúčeninami všeobecného vzorca VI



kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^5$  majú vyššie uvedený význam,

s kyselinami alebo reakcieschopnými derivátmi kyselín všeobecného vzorca VII



/VII/

kde  $R^{6''}$  má vyššie uvedený význam a X znamená hydroxi alebo reaktívnu skupinu,

a prípadne sa voľné zlúčeniny vzorca Ia prevedú na svoje adičné soli s kyselinami alebo sa adičné soli s kyselinami prevedú na voľné zlúčeniny vzorca Ia.