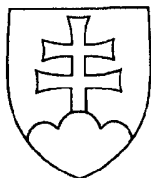


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **580-2002**
(22) Dátum podania prihlášky: **28. 9. 2000**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 10. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **99810869.0**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **28. 9. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 8. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **08/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **30. 9. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB00/01380**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/23378**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

287058

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

C07D 409/00
C07D 333/00
C07D 413/00
C07D 495/00
C07D 471/00
C07D 405/00
A61K 31/496
A61K 31/445
C07D 221/00

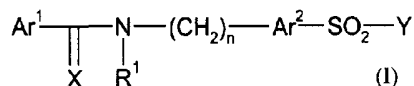
(73) Majiteľ: **Laboratoires Serono SA, Coinsins, Vaud, CH;**

(72) Pôvodca: **Arkinstall Stephen, Cruseilles, FR;**
Halazy Serge, Vétraz-Monthoux, FR;
Church Dennis, Commugny, CH;
Camps Montserrat, Versoix, CH;
Rueckle Thomas, Plan-les-Ouates, CH;
Gotteland Jean Pierre, Beaumont, FR;
Biamonte Marco, Carouge, CH;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Sulfónamidové deriváty, spôsob ich prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Sú opísané sulfónamidové deriváty všeobecného vzorca (I), spôsoby ich prípravy, farmaceutické prostriedky obsahujúce uvedené sulfónamidové deriváty a ich použitie ako farmaceuticky účinných zlúčenín na moduláciu JNK dráhy. Uvedené sulfónamidové deriváty sú účinnými modulátormi JNK reakčnej dráhy a sú účinné najmä ako selektívne inhibitory JNK2 a JNK3.



SK 287058 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka sulfónamidových derivátov na použitie ako farmaceuticky účinných zlúčenín; vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich uvedené sulfónamidové deriváty. Bližšie sa vynález

5 týka sulfónamidových derivátov, ktoré majú výrazný modulačný, najmä inhibičný účinok na JNK (Jun-kináza) funkciu alebo JNK reakčné dráhy a ktoré sú preto výnimočne užitočné na liečbu a/alebo prevenciu porúch autoimunitného a neurónového systému. Vynález sa ďalej týka nových sulfónamidových derivátov a spôsobov ich prípravy.

Doterajší stav techniky

Výraz apoptóza znamená komplexné zošúverenie membrány a organel bunky, ktoré nastáva v procese programovaného zániku buniek. Počas uvedeného procesu bunka aktivuje program vlastného zániku a sama

15 sa systematicky ničí. V tomto procese možno pozorovať postupnosť nasledujúcich javov:

- na povrchu bunky sa začínajú tvoriť pľuzgieriky a začína expresia profago-cytových signálov. Celá apoptická bunka sa potom rozpadá (fragmentuje) na membránovo viazané mechúriky, ktoré sa rýchlo a čisto likvidujú fagocytózou tak, že nastáva iba minimálne porušenie okolitého tkaniva.
- Bunka sa potom oddelí od okolitých buniek.

Charakteristickej schéme morfológických zmien v priebehu genetického zániku podlieha tiež jadro bunky, chromatin sa kondenzuje a špecificky štiepi na fragmenty DNA.

Dôležitú úlohu v zabezpečení normálneho vývoja nervového systému má zánik neurónových buniek. Ukazuje sa, že zánik vyvíjajúcich sa neurónov závisí od veľkosti cieľa, ktorý inervujú: bunky s málo synaptickými partnermi ľahšie hynú ako bunky, ktoré vytvárajú početné synaptické partnerstvá. Môže ísť o odraz

25 procesu, ktorým sa vyrovnáva vzájomný pomer pre- a post-synaptických neurónov vo vyvíjajúcom sa nervovom systéme. Hoci sa zánik neurónovej bunky považuje za apoptický proces, iba nedávno sa podľa morfológie a fragmentáciou DNA presvedčivo preukázalo, že neuróny vo vyvíjajúcom sa mozgu hlodavca skutočne podliehajú apoptóze. Ak je jasné, že hynutie buniek nie je v priebehu vývoja patologický proces, potom je významné, že bunky skutočne prestávajú existovať. Po poškodení nervov úrazom alebo v priebehu neurode-

30 generatívneho ochorenia nastáva zánik neurónov buď apoptickými, alebo nekrotickými procesmi. Kľúčovú úlohu v neurónovom riadení programovaného zániku buniek má veľa faktorov. Medzi zložky, ktoré vedú k neurónovej apoptóze, patria zložky SAPK/JNK, ktoré sú členmi podskupiny MAP kináz (MAPK).

MAPK (mitogénmi aktivované proteínové kinázy) sú serínové/treonínové kinázy, ktoré sú aktivované dvojnásobnou fosforyláciou na treonínovom a tyrozínovom zvyšku. V bunkách cicavcov sú najmenej tri od-

35 delené ale paralelné reakčné cesty, ktorými sa prepravuje informácia, generovaná mimobunkovými podnetmi k MAPK. Uvedené reakčné cesty pozostávajú z kinázových kaskád, vedúcich k aktivácii ERK (Extracellular Regulated Kinases), JNK (c-Jun N-terminálnych kináz) a p38/CSBP kináz. Zatiaľ čo reakčné cesty JNK aj p38 sú zapojené v prenose mimobunkových signálov stresového typu, ERK reakčná cesta je primárne zodpo-

40 vedná za transdukciiu mitogénnych/diferenciačných signálov do bunkových jadier. SAPK kaskády predstavujú podskupinu skupiny mitogén aktivujúcich proteínových kináz, ktoré sa aktivujú rôznymi vonkajšími podnetmi, vrátane poškodenia DNA po UV ožiarení, TNF- α , IL-1 β , ceramidu, bunkového stresu alebo po účinku reaktívnych kyslíkových látok a majú určité substrátové špecifickosti. Transdukcia signálov MKK3/p38 cez MKK4/JNK má za následok fosforyláciu indukovateľných transkripčných faktorov c-Jun a ATF2, ktoré po-

45 tom pôsobia ako homodiméry alebo heterodiméry na iniciáciu transkripcie v smere efektorov. c-Jun je proteín vytvárajúci homodiméry a heterodiméry (napríklad s c-Fos) za vzniku transaktivujúceho komplexu AP, ktorý je potrebný na aktiváciu mnohých génov (napríklad matrixových metaloproteináz), zapojených do odozvy zápalového procesu. Uvedené JNK boli objavené vtedy, keď sa zistilo, že viac rôznych podnetov (ako je UV svetlo a TNF- α) stimulovalo fosforyláciu c-Jun na určitých serínových zvyškoch v N-

terminálnej časti proteínu.

50 V nedávnej publikácii autorov Xie X a ďalších (Structure 6(8), 983-991 (1998)) sa naznačuje, že pre neurónovú apoptózu potkana, vyvolanú odčerpaním NGF, je potrebná aktivácia stresom aktivovaných signálnych transdukčných dráh a horných cervikálnych ganglií (superior cervical ganglia, SCG) sympatických neurónových buniek. Inhibícia špecifických kináz, najmä MAP kinázovej kinázy 3 (MKK3) a MAP kinázovej kinázy 4 (MKK4), alebo c-Jun (časť kaskády MKK4) môže postačovať na blokovanie apoptózy (pozri tiež

55 Kumagai Y. a ďalší v Brain Res. Mol. Brain Res. 67(1) 10-17 (1999) a Yang D. D. a ďalší v Nature 389(6653), 865 - 870 (1997)). V priebehu niekoľkých hodín po znížení HGF v SCG neurónoch sa c-Jun vysoko fosforyluje a znižujú sa hladiny proteínov. Podobne v bunkách potkana PC-12 po znížení NGF, JNK a p38 podliehajú trvalej aktivácii, zatiaľ čo ERK sú inhibované. Zhodne s týmto sú JNK3 KO myši rezistentné k excitotoxicky vyvolanej apoptóze v hippocampe a ešte významnejšie, myši majú značne znížené epilepsii podobné záchvaty v odozve na excitotoxickosť v porovnaní s normálnymi zvieratami (Nature 389, 865-870

(1997)). V poslednom období sa poukázalo na to, že JNK signálna dráha je zapojená do proliferácie buniek a môže mať dôležitú úlohu v autoimunitných ochoreniach (Immunity 9, 575-585 (1998); Current Biology 3, 116-125 (1999)), ktoré sú sprostredkované aktiváciou a proliferáciou T-buniek.

Prekurzorové CD4⁺ helper T (Th) bunky rozoznávajú špecifické MHC-peptidové komplexy na antigén prezentujúcich bunkách (APC) cez receptorový komplex T buniek (TCR). Ďalej, TCT-sprostredkovaný signál, ko-stimulačný signál, je prinajmenšom aspoň čiastočne umožnený ligáciou CD28, exprimovanými na T-bunkách s B7 proteínmi na APC. Kombinácia uvedených dvoch signálov indukuje expresiu klonových T-buniek.

Po 4 až 5 dňoch proliferácie sa prekurzorové CD4⁺ T-bunky diferencujú na efektorové Th bunky, ktoré sprostredkujú funkcie imunitného systému. Počas diferenciálneho procesu nastáva podstatné preprogramovanie génovej expresie.

Na základe určitých rozdielnych cytokínových sekrečných obrazcov a imuno-modulačných účinkov boli definované dve podskupiny efektorových Th buniek: Th1 bunky produkujú IFN γ a LT (TNF- β), ktoré sú potrebné na bunkami sprostredkované zápalové reakcie; Th2 bunky vylučujú IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 a IL13, ktoré sprostredkujú B bunkovú aktiváciu a diferenciáciu. Tieto bunky majú ústrednú úlohu v imunitnej odozve. Uvedená JNK MAP kinázová dráha je po stimulácii antigénom indukovaná v Th1 ale nie v efektorových Th2 bunkách. Ďalej, pri JNK1 a JNK2 deficitných myšiach je oslabená diferenciácia prekurzorových CD4⁺ T-*buniek na efektorové Th1, ale nie na Th2 bunky. Preto sa v posledných rokoch usudzuje, že JNK kinázová dráha cez JNK1 a JNK2 je dôležitá pre rovnováhu Th1 a Th2 imunitnej odozvy.

Na základe zistenej inhibície JNK kinázovej dráhy sa vo WO 98/49 188 uvádza použitie ľudského polypeptidu, to znamená JNK-interagujúceho proteínu (JIP-1), čo je biologický produkt, ktorý bol odskúšaný na prekonanie apoptózy príbuzných porúch. Hoci sa potvrdilo, že uvedené ľudské polypeptidy majú inhibičný účinok na JNK kinázovú dráhu, je s ich použitím spojený celý rad nevýhod:

- aktívne biopeptidy alebo bioproteíny možno získať iba veľmi zložitými a nákladnými biosyntézami, čo často následne obmedzuje ich použitie,
- peptidy sú známe svojou slabou membránovou penetráciou a nemusia byť schopné prekonať mozgovú-krvnú membránu,
- zásadnou nevýhodou použitia peptidových inhibítorov alebo antagonistov je problém nízkej biologickej využiteľnosti v dôsledku ich degradácie v črevách. Preto sa musia podávať parenterálne; a nakoniec
- peptidové inhibítory alebo antagonisty sa pre organizmus často javia ako vniknutý cudzí materiál, ktorý treba eliminovať vyvolaním autoimunitnej odozvy.

Aby sa predišlo všetkým uvedeným nevýhodám vyplývajúcim z použitia peptidov alebo proteínov, používajú sa v tomto vynáleze pomerne malé molekuly, ktoré sú ale vhodné na liečbu rôznych chorôb, najmä neurónových chorôb alebo chorôb príbuzných poruchám autoimunitného systému.

Podstata vynálezu

Tento vynález sa týka najmä pomerne malých molekúl chemických zlúčenín, ktoré sú schopné modulovať, výhodne potláčať alebo inhibovať JNK (Jun kinázovú) reakčnú dráhu tak, že sú vhodné na bežný spôsob liečby chorôb, ktoré sú prevažne sprostredkované funkciou JNK. Vynález sa ďalej týka spôsobov prípravy uvedených malých molekúl chemických zlúčenín. Vynález sa ešte ďalej týka novej skupiny farmaceutických prostriedkov na liečenie chorôb, prevažne sprostredkovaných funkciou JNK. Vynález sa konečne týka ich použitia na liečenie a/alebo prevenciu chorôb, ktoré spôsobujú poruchy autoimunitného a/alebo neurónového systému.

Uvedené znaky sa dosiahli ďalej uvedenými nezávislými nárokmi. Uvedené výhodné uskutočnenia sú v rozsahu závislých nárokov, ktoré sa tu zahŕňajú.

Nasledujúce odseky podávajú definície rôznych chemických zoskupení a výrazov, ktoré sa týkajú zlúčenín podľa tohto vynálezu a pokiaľ sa výslovne neuvádza inak, používajú sa jednotne v celom opise vynálezu a v patentových nárokoch.

„C₁₋₆-alkyl-“ znamená jednoväzbovú alkylovú skupinu, ktorá má 1 až 6 atómov uhlíka. Príkladmi pre tento výraz môžu byť skupiny, ako je metyl-, etyl-, *n*-propyl-, izopropyl-, *n*-butyl-, izobutyl-, *tert*-butyl-, *n*-hexyl- a podobné.

„Aryl“ znamená nenasýtenú aromatickú skupinu s uhlíkovým kruhom so 6 až 14 atómami uhlíka, ktorá má jeden kruh (napríklad fenyl-) alebo viac kondenzovaných kruhov (napríklad naftyl-). Výhodný aryl je fenyl-, naftyl-, fenantrenyl a podobné.

„C₁₋₆-alkyl-aryl“ znamená C₁₋₆-alkylovú, ktorá má arylový substituent, vrátane skupiny benzyl-, fenetyl- a podobné.

„Heteroaryl“ znamená monocyklickú heteroaromatickú alebo bicyklickú, alebo tricyklickú kondenzovanú heteroaromatickú skupinu. Jednotlivé príklady hetero-aromatických skupín zahŕňajú voliteľne substituované

skupiny pyridyl-, pyrolyl-, furyl-, tienyl-, imidazolyl-, oxazolyl-, izooxazolyl-, tiazolyl-, izotiazolyl-, pyrazolyl-, 1,2,3-triazolyl-, 1,2,4-triazolyl-, 1,2,3-oxadiazolyl-, 1,2,4-oxadiazolyl-, 1,2,5-oxadiazolyl-, 1,3,4-oxadiazolyl-, 1,3,4-triazinyl-, 1,2,3-triazinyl-, benzofuryl-, [2,3-dihydro]benzofuryl-, izobenzofuryl-, benzotienyl-, benzotriazolyl-, izobenzotienyl-, indolyl-, izoindolyl-, 3*H*-indolyl-, benzimidazolyl-, imidazo[1,2-*a*]pyridyl-, benzotiazolyl-, benzooxazolyl-, chinoliziny-, chinazoliny-, ftalaziny-, chinoxaliny-, cinnoliny-, naftyridiny-, pyrido[3,4-*b*]pyridyl-, pyrido[3,2-*b*]pyridyl-, pyrido[4,3-*b*]pyridyl-, chinolyl-, izochinolyl-, tetrazolyl-, 5,6,7,8-tetrahydrochinolyl-, 5,6,7,8-tetra-hydroizochinolyl-, purinyl-, pteridinyl-, karbazolyl-, xantenyl- alebo benzochinolyl-.

Výraz „C₁₋₆-alkyl-heteroaryl-“ znamená C₁₋₆-alkylové skupiny, ktoré majú heteroarylový substituent vrátane skupín 2-furylmetyl-, 2-tienylmetyl-, 2-(1*H*-indol-3-yl)-etyl- a podobné.

Výraz „alkenyl“ znamená alkenylové skupiny, výhodne tie, ktoré majú 2 až 6 atómov uhlíka a ktoré sú na najmenej jednom alebo dvoch miestach alkenylovo nenasýtené. Výhodné alkenylové skupiny zahŕňajú etenyl (-CH=CH₂), *n*-2-propenyl (alyl, -CH₂CH=CH₂) a podobné.

Výraz „alkinyl“ znamená alkinylové skupiny, ktoré majú od 2 do 6 uhlíkových atómov a ktoré sú na najmenej jednom až dvoch miestach alkinylovo nenasýtené; výhodné alkinylové skupiny zahŕňajú etinyl-(-C≡CH), propargyl-(-CH₂C≡CH) a podobné.

Výraz „acyl“ sa týka skupiny -C(O)R, kde R zahŕňa C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆-alkyl-aryl alebo C₁₋₆-alkylheteroaryl.

Výraz „acyloxy-“ znamená skupinu -OC(O)R, kde R zahŕňa C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆-alkyl-aryl alebo C₁₋₆-alkylheteroaryl.

Výraz „alkoxy“ znamená skupinu -O-R, v ktorej R zahŕňa C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆-alkylaryl alebo C₁₋₆-alkylheteroaryl. Výhodné skupiny alkoxy zahŕňajú napríklad skupinu metoxy, etoxy, fenoxi a podobné.

Výraz „alkoxykarbonyl“ sa týka skupiny -C(O)OR, v ktorej R zahŕňa C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆-alkyl-aryl alebo C₁₋₆-alkyl-heteroaryl.

Výraz „aminokarbonyl“ znamená skupinu -C(O)NRR', kde každé R a R' vzájomne nezávisle jeden od druhého zahŕňa C₁₋₆-alkyl alebo aryl, heteroaryl, C₁₋₆-alkylaryl alebo C₁₋₆-alkylheteroaryl.

Výraz „acylamino“ znamená skupinu -NR(CO)R', kde každé R a R' vzájomne nezávisle jeden od druhého zahŕňa C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆-alkyl-aryl alebo C₁₋₆-alkyl-heteroaryl.

Výraz „halogén“ znamená atómy fluóru, chlóru, brómu a jódu.

Výraz „sulfonyl“ znamená skupinu -SO₂-R, v ktorej R je vybrané zo skupiny zahrnujúcej: H, aryl, heteroaryl, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl substituovaný halogénmi, napríklad skupinu -SO₂CF₃, C₁₋₆-alkyl-aryl alebo skupinu C₁₋₆-alkyl-heteroaryl.

Výraz „sulfoxy“ znamená skupinu „-S(O)-R“, v ktorej R sa vyberie zo skupiny H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl substituovaný halogénmi, napríklad skupinu -SO-CF₃, aryl, heteroaryl, C₁₋₆-alkyl-aryl alebo C₁₋₆-alkyl-heteroaryl.

Výraz „tioalkoxy“ znamená skupiny -S-R, kde R zahŕňa C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆-alkyl-aryl alebo C₁₋₆-alkyl-heteroaryl. Výhodné skupiny tioalkoxy zahŕňajú tiometoxy, tioetoxi a podobné.

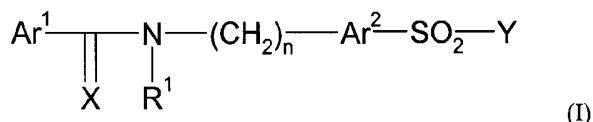
Výrazy „substituovaný alebo nesubstituovaný“: pokiaľ sa neuvádza inak v definícii jednotlivých substituentov, uvedené skupiny ako „alkyl“, „alkenyl“, „alkinyl“, „aryl“ a „heteroaryl“ a ďalšie môžu byť voliteľne substituované jedným až piatimi substituentmi, vybranými zo skupiny: C₁₋₆-alkyl alebo C₁₋₆-alkyl-aryl, C₁₋₆-alkyl-heteroaryl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkinyl, primárne, sekundárne alebo terciárne aminoskupiny, alebo kvartérne amóniové skupiny, acyl, acyloxy, acylamino, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryl, heteroaryl, karboxyl, kyano, halogén, hydroxy, merkaptó, nitro, sulfoxy, sulfonyl, alkoxy, tioalkoxy, trihalogénmetyl a podobné. Substitúcia môže alternatívne zahŕňať tiež stavy, v ktorých susedné substituenty spolu uzatvorili kruh, najmä ak susediace funkčné substituenty tvoria napríklad laktámy, laktóny, cyklické anhydridy, ale tiež acetyl, tioacetyl, aminály tvorené uzavretím kruhu napríklad v snahe dosiahnuť vznik chránených skupín.

Výraz „farmaceuticky prípustné soli alebo komplexy“ znamená soli alebo komplexy uvedených zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktoré si zachovávajú vyžadovanú biologickú účinnosť. Príklady soli zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené: adičné soli s anorganickými kyselinami (napríklad s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou dusičnou a podobnými) a soli tvorené s organickými kyselinami, ako je kyselina octová, kyselina šťaveľová, kyselina vínna, kyselina jantárová, kyselina jablčná, kyselina fumarová, kyselina maleínová, kyselina askorbová, kyselina benzoová, kyselina trieslová, kyselina embónová, kyselina alginová, kyselina polyglutámová, kyselina naftalénsulfónová, kyselina naftalén-disulfónová a kyselina polygalakturónová. Uvedené zlúčeniny môžu byť podávané tiež ako farmaceuticky prípustné kvartérne soli, známe odborníkom v danej oblasti techniky, ktoré jednotlivito zahŕňajú kvartérne amóniové soli vzorca [-NRR'R'']⁺Z⁻, v ktorom R, R', R'' sú vzájomne nezávisle od seba vodík, skupina alkyl alebo benzyl a Z je protiión, vrátane chloridového, bromidového, jodidového, -O-alkylového, toluén-sulfonátového, metylsulfonátového, fosforečnanového alebo karboxylátového iónu (ako je benzoát, sukcinát, acetát, glykolát, maleát, malát, fumarát, citrát, tartrát, askorbát, cinnamoát, mandeolát a difenylacetát).

Výraz „farmaceuticky účinné deriváty“ sa vzťahuje na každú zlúčeninu, ktorá po podaní príjemcovi je schopná priamo alebo nepriamo prejavíť aktivitu opísanú v tomto vynáleze.

Výraz „enantiomérny nadbytok“ (skrátene „ee“) sa týka produktov, ktoré sa získali skutočne enantiomérnou syntézou alebo syntézou zahŕňajúcou enantio-selektívny krok, pričom sa v produkte dosiahne nadbytok 5 jedného enantioméru, najmenej približne 52 %. Ak sa enantiomérna syntéza nepoužije, získajú sa racemické produkty; tieto ale tiež majú zistenú účinnosť ako inhibítory JunK2 a/alebo 3.

Celkom neočakávane sa teraz zistilo, že sulfónamidové deriváty všeobecného vzorca (I) sú vhodné farmaceuticky účinné látky, nakoľko účinne modulujú, najmä znižujú až inhibujú účinok JNK, najmä JNK2 a/alebo JNK3.



Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa tohto vynálezu, ktoré sú vhodné ako farmaceutické látky, sú tie zlúčeniny, v ktorých

Ar¹ je fenyl, pyridyl, pyrazol, tienyl, furyl, voliteľne substituované C₁-C₆-alkylou, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenylou, C₂-C₆-alkinylou, amino, acylamino, aminokarbonylovou, C₁-C₆-alkoxykaronylovou, arylovou, 15 karboxylovou, kyano skupinou, halogénom, hydroxy, nitro, sulfonylovou, sulfoxy, acyloxy skupinou, C₁-C₆-tioalkoxy skupinou,

Ar² je tienylová alebo furylová skupina,

X je O alebo S;

R¹ je vodík alebo C₁₋₆-alkylóva skupina, alebo R¹ tvorí nasýtený alebo nenasýtený päť až šesť členný s Ar¹; n je celé číslo od 0 do 5;

Y je v rámci všeobecného vzorca (I) nesubstituovaná alebo substituovaná 4 až 12 členná nasýtená cyklická alebo bicyklická alkylová skupina, obsahujúca najmenej jeden dusíkový atóm, pričom jeden dusíkový atóm v rámci uvedeného kruhu vytvára väzbu so sulfonylovou skupinou vo všeobecnom vzorci (I) a tak vytvára sulfónamid,

príчем výraz „substituovaný“ znamená, že uvedené skupiny môžu byť substituované s 1 až 5 substituentami vybranými zo skupiny, ktorá obsahuje C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylaryl, C₁-C₆-alkylheteroaryl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, primárnu, sekundárnu alebo terciérnu aminoskupinu alebo kvartérnu amoniakovú skupinu, acyl, acyloxy, acylamino, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryl, heteroaryl, karboxyl, kyano, halogén, hydroxy, merkaptó, nitro, sulfoxy, sulfonyl, alkoxy, tioalkoxy, trihalogénmetyl, pričom uvedená substitúcia môže zahŕňať aj situácie, pri ktorých dochádza k vytvoreniu kruhu medzi susednými substituentmi vytvárajúc tak 30 laktámy, laktóny, cyklické anhydridy, acetály, tioacetály alebo aminály,

s podmienkou, ak Ar¹ je 4-chlórfenyl, X je O, R¹ je vodík, Ar² je tienylóva skupina, Y nesmie byť piperazínová skupina, ktorá je *para*-substituovaná difenylmetylom, benzo[1,3]dioxol-5-yl-metylom, 4-metoxifenylom, 2-hydroxyetylom, metylom, a Y nesmie byť piperazín-3,5-dión, ktorý je *para*-substituovaný 2-fenyletylom;

s ďalšou podmienkou, že

ak Ar¹ je 4-chlórfenyl, X je O, R¹ je vodík, Ar² je tienylóva skupina, pričom Y nesmie byť piperazínová skupina, ktorá je *para*-substituovaná 2-hydroxyetylom;

s ďalšou podmienkou, že

ak Y je skupina piperidínoskupina alebo pyrrolidínoskupina, substituovaná v polohe β vzhľadom na piperidínový alebo pyrrolidínový dusík skupinou benzo[5,6]cyklo-hepta[1,2b]pyridín alebo benzo[5,6]cyklohept-(3,4)én[1,2b]pyridín, pričom Ar² je tienyl, X je kyslík, R¹ je vodík a n je 1, Ar¹ nemôže byť fenylóva skupina;

s ďalšou podmienkou, že

ak X je kyslík, R¹ je vodík a n je 1, pričom Y je piperazínová skupina, uvedená piperazínová skupina nemôže byť na *para*-dusíku substituovaná skupinou obsahujúcou benzamidín alebo jeho chránenú formu;

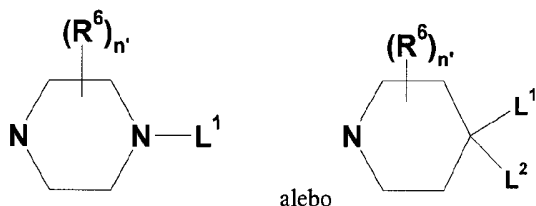
s ďalšou podmienkou,

že zlúčeniny (2-([2-(benzoylamino)metyl]tiofén]-5-sulfonyl)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*N,N*-dipropylcyklopent-[f]izindol-6-amin a *N*-[[5-[[7-kyano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1*H*-imidazol-4-yl)-metyl]-3-(fenylmetyl)-4*H*-1,4-benzodiazepín-4-yl]sulfonyl]-2-tienyl]-metyl]benzamid a ich hydrochloridy sú vylúčené;

s ďalšou podmienkou, že

ak X je kyslík a Y je 4 až 8 členná nasýtená cyklická alkylová skupina, obsahujúca jeden alebo dva dusíkové atómy; uvedené Y nemôže byť substituované skupinou -(C=O)N(R,R') v polohe α vzhľadom na sulfónamidový dusík.

Vo výhodnom uskutočnení tohto vynálezu je Y piperidínová alebo piperazínová skupina vzorca

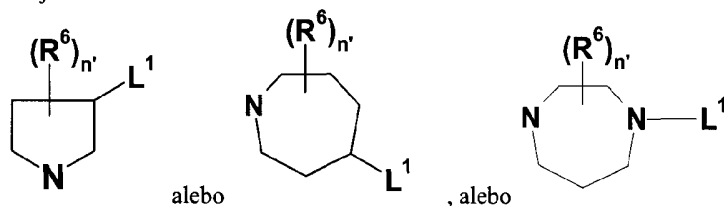


V uvedených piperidínových alebo piperazínových skupinách sú L^1 a L^2 vzájomne nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, C_{1-6} -alkylovej skupiny, C_{2-6} -alkenylovej skupiny, C_{2-6} -alkynylovej skupiny, cyklickej C_{4-8} -alkylovej skupiny voliteľne obsahujúcej jeden až tri heteroatómy a voliteľne kondenzované s arylovou alebo heteroarylovou skupinou; alebo L^1 a L^2 sa vzájomne nezávisle jeden od druhého vyberú zo skupiny, ktorá pozostáva zo arylovej skupiny, heteroarylovej skupiny, aryl- C_{1-6} -alkylovej skupiny, heteroaryl- C_{1-6} -alkylovej skupiny, skupiny $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NR^3R^3$, $-(SO)R^3$, $-(SO_2)R^3$, $-NSO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$.

Pritom R^3 a $R^{3'}$ sú substituenty vzájomne nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa H, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{2-6} -alkenylovú skupinu, arylovú skupinu, heteroarylovú skupinu, aryl- C_{1-6} -alkylovú skupinu, heteroaryl- C_{1-6} -alkylovú skupinu.

R^6 je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{1-6} -alkoxylovú skupinu, skupinu $-OH$, halogén, nitro, kyano, sulfonyl, oxo ($=O$), sulfoxy, acyloxy, tioalkoxy a n' je celé číslo od 0 do 4, výhodne 1 alebo 2.

V ďalšom výhodnom uskutočnení tohto vynálezu Y znamená pyrolidínovú, azepanovú alebo 1,4-diazepanovú skupinu ďalej uvedeného vzorca



V uvedených skupinách je L^1 vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, C_{1-6} -alkylovej skupiny, C_{2-6} -alkenylovej skupiny, C_{2-6} -alkynylovej skupiny, cyklickej C_{4-8} -alkylovej skupiny voliteľne obsahujúcej jeden až tri heteroatómy a voliteľne kondenzované s arylovou alebo heteroarylovou skupinou; alebo L^1 a L^2 sa vzájomne nezávisle jeden od druhého vyberú zo skupiny, ktorá pozostáva z arylovej skupiny, heteroarylovej skupiny, aryl- C_{1-6} -alkylovej skupiny, heteroaryl- C_{1-6} -alkylovej skupiny, skupiny $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NR^3R^3$, $-(SO)R^3$, $-(SO_2)R^3$, $-NSO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$.

Pritom R^3 a $R^{3'}$ sú substituenty vzájomne nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa H, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{2-6} -alkenylovú skupinu, arylovú skupinu, heteroarylovú skupinu, aryl- C_{1-6} -alkylovú skupinu, heteroaryl- C_{1-6} -alkylovú skupinu.

R^6 je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{1-6} -alkoxylovú skupinu, skupinu $-OH$, halogén, nitro, kyano, sulfonyl, oxo ($=O$), sulfoxy, acyloxy, tioalkoxy a n' je celé číslo od 0 do 4, výhodne 0.

Najvýhodnejšie azepanové alebo 1,4-diazepanové skupiny sú tie, v ktorých L^1 je $-NR^3R^3$ s tým, že R^3 je vodík a $R^{3'}$ je C_{1-12} , výhodne C_{4-6} -alkylová skupina, ktoré sú voliteľne substituované cykloalkylovou skupinou, arylovou alebo heteroarylovou skupinou.

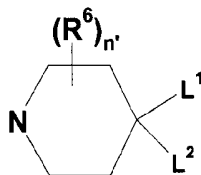
Všetky uvedené arylové alebo heteroarylové skupiny môžu byť voliteľne substituované najmenej jednou zo skupín vybraných z: C_{1-6} -alkylová skupina, ako je halogénmetyl, skupina C_{1-6} -alkoxy, acyloxy, C_{2-6} -alkenylová, C_{2-6} -alkenylová skupina, skupina amino, acylamino, aminokarbonyl, C_{1-6} -alkoxykarbonyl, aryl, karboxyl, kyano, halogén, hydroxy, nitro, sulfonyl, sulfoxy, C_{1-6} -tioalkoxy.

L^1 a L^2 môžu spolu tvoriť tiež 4 až 8-člennú nasýtenú cyklickú alkylovú alebo heteroalkylovú skupinu, ako sú triazolíny, tetrazolíny, oxazolíny, izoxazolíny, oxazoly alebo izoxazoly. Vo výhodnom uskutočnení tvoria L^1 a L^2 spolu 5 až 6 členný nasýtený cyklický alkylový kruh, obsahujúci dva až tri dusíkové atómy.

Vynález zahŕňa tiež geometrické izoméry, opticky aktívne formy, enantioméry, diastereoméry zlúčenín všeobecného vzorca (I) ako aj ich racemáty a tiež farmaceuticky prípustné soli a farmaceuticky aktívne deriváty sulfónamidových zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Keď je Ar^1 4-chlórfenyl, nitrofenyl, hydroxyfenyl, alkoxyfenyl, pyridyl, 3,4-dihydroxyfenyl, tioxidihydropyridín alebo jeho tautomér, pyrazolová skupina, potom X je výhodne O, R^1 je vodík, n je 1 a Ar^2 je tienyl alebo furanyl.

Veľmi výhodné uskutočnenie tohto vynálezu sa týka sulfónamidových derivátov, v ktorých Y je substitovaný alebo nesubstituovaný piperidínový zvyšok,



pričom R^6 , n , L^1 a L^2 sú určené.

Vo viac výhodnom uskutočnení sulfónamidových derivátov všeobecného vzorca (I) Ar^1 je 4-chlórfenyl, X je O, R^1 je vodík, n je 1, Ar^2 je tienyl, Y je



pričom L^2 je H a L^1 je päťčlenná cyklická skupina, obsahujúca 3 heteroatómy, výhodne triazolový kruh, ktorý je výhodne kondenzovaný na substituovanú alebo nesubstituovanú arylovú skupinu, napríklad benzotriazol; alebo L^2 je $-C(O)-R^3$ alebo $-NHR^3$.

Pritom R^3 je substituent, vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl- C_{1-6} -alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný heteroaryl- C_{1-6} -alkyl.

Uvedené arylové alebo heteroarylové skupiny môžu byť voliteľne substituované halogénom, skupinou hydroxy, nitro, sulfonyl, napríklad trifluór-metylsulfonylovou skupinou.

Jednotlivé príklady zlúčenín všeobecného vzorca (I) zahŕňajú nasledujúce zlúčeniny:

- (1) 4-chlór-*N*-[5-(piperazín-1-sulfonyl)-tiofén-2-ylmetyl]-benzamid,
- (2) 4-chlór-*N*-{5-[4-(3-trifluórmétansulfonyl-fenylamino)-piperidín-1-sulfonyl]-tiofén-2-ylmetyl}-benzamid,
- (3) 4-chlór-*N*-{5-[(4-pyridín-2-ylpiperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (4) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(4-fluórbenzoyl)-piperidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (5) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(4-(trifluórmetyl)-fenyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (6) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(2-nitrofenyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (7) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(4-nitrofenyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (8) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(2-furoyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (9) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(4-hydroxyfenyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (10) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(2-oxo-2-pyrolidín-1-yletyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (11) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(2-morfolín-4-yl-2-oxoetyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (12) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(pyridín-4-ylmetyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (13) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(2-tién-2-yletyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (14) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(3,5-dimetoxyfenyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (15) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(cyklohexylmetyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (16) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(2-metoxyfenyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (17) *N*-{5-[(4-benzylpiperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-4-chlórbenzamid,
- (18) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(2-fenyletyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (19) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(4-fluórbenzyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (20) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(2-kyanofenyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (21) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(4-chlór-3-(trifluórmetyl)fenyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (22) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(3-piperidín-1-ylpropyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (23) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(4-chlór-2-nitrofenyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (24) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(6-metylpyridín-2-yl)piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (25) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidín-1-yl)sulfonyl)-tién-2-ylmetyl]-benzamid,
- (26) *N*-{5-[(4-benzoylpiperidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-4-chlórbenzamid,
- (27) 4-chlór-*N*-{5-[(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (28) *N*-{5-[(4-benzylpiperidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-4-chlórbenzamid,
- (29) 4-chlór-*N*-{5-[(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (30) 4-chlór-*N*-{5-[(4-[2-(metylanilino)-2-oxoetyl]piperazín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (31) 4-chlór-*N*-{5-[(4-[hydroxy(difenyl)metyl]piperidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-ylmetyl}-benzamid,

- (32) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3-kyanopyrazín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (33) 4-chlór-*N*-[5-([4-(5-nitropyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (34) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- 5 (35) 4-chlór-*N*-[5-([4-(5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (36) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (37) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (38) metyl 5-[4-([5-([4-(chlórbenzoyl)amino)metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl)-7-(trifluórmetyl)-tieno[3.2-*b*]pyridín-3-karboxylát,
- 10 (39) etyl-2-[4-([5-([4-(chlórbenzoyl)amino)metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl)-5-kyano-6-metyl-nikotinát,
- (40) 4-chlór-*N*-[5-([4-(5-kyano-4,6-bis(dimetylamino)pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (41) 4-chlór-*N*-[5-([4-(6-metyl-2-(trifluórmetyl)chinolín-4-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- 15 (42) *terc*-butyl-4-[5-([4-(chlórbenzoyl)amino)metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-karboxylát,
- (43) kyselina 2-[4-([5-([4-(chlórbenzoyl)amino)metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl)-8-etyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2.3-*d*]pyrimidín-6-karboxylová,
- (44) kyselina 7-[4-([5-([4-(chlórbenzoyl)amino)metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl)-1-etyl-6-fluór-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naftyridín-3-karboxylová,
- 20 (45) kyselina 7-[4-([5-([4-(chlórbenzoyl)amino)metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl)-1-etyl-6-fluór-4-oxo-1,4-dihydrochinolín-3-karboxylová,
- (46) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-2-ylkarbonyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- 25 (47) 4-chlór-*N*-[5-([4-[(2*E*)-3-fenylprop-2-enyl]piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (48) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3-fenylpropyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (49) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3,4,5-trimetoxyfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (50) *N*-[5-([4-(4-*terc*-butylbenzyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlór-benzamid,
- (51) 4-chlór-*N*-[5-([4-(4-fluórfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- 30 (52) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2-hydroxyfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (53) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (54) 4-chlór-*N*-[5-([4-(5-kyanopyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (55) *terc*-butyl-1-[5-([4-(chlórbenzoyl)amino)metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl-karbamat,
- (56) 4-chlór-*N*-[5-([4-(4-fenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- 35 (57) 4-chlór-*N*-[5-(piperidín-1-ylsulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (58) 4-chlór-*N*-[5-([4-(1-naftyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (59) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3,4-dichlórfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (60) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3-(trifluórmetyl)fenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (61) 4-chlór-*N*-[5-([3-hydroxy-4-[3-(trifluórmetyl)fenyl]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- 40 (62) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2-metylfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]benzamid,
- (63) *N*-[5-([[(1*R*,4*R*)-5-benzyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
- (64) *N*-[5-([4-(benzyloxy)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
- 45 (65) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2-chlórdibenzo[*b,f*] [1.4]oxazepín-1-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (66) *N*-(4-chlórfenyl)-2-(5-([4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-ylsulfonyl]acetamid,
- (67) 4-chlór-*N*-[5-([4-(hydroxypiperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (68) *N*-[5-([4-(4-acetylfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlór-benzamid,
- 50 (69) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3,5-dichlóropyridín-4-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]benzamid,
- (70) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3-metoxyfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]benzamid,
- (71) *N*-[5-([4-(4-benzyl-4-hydroxypiperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlór-benzamid,
- (72) *N*-[5-([4-(2-*terc*-butyl-1*H*-indol-5-yl)amino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,

- (73) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-{(fenylacetyl)amino]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (74) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(tetrahydrofurán-2-ylkarbonyl)piperazín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (75) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(6-chlórpyridín-2-yl)piperazín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (76) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-chlórphenyl)piperazín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- 5 (77) *N*-{[5-{[4-(2*H*-1,2,3-benzotriazol-2-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
- (78) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-chlórbenzoyl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (79) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-fenoxypiperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (80) *N*-{[5-{[4-{benzyl(metyl)amino]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlór-benzamid,
- (81) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-{3-(2,4-dichlórphenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-
- 10 benzamid,
- (82) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(5-tién-2-yl-1*H*-pyrazol-3-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (83) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(2,3,4,5,6-pentametylbenzoyl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (84) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(fenylacetyl)-1,4-diazepán-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (85) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-metoxifyfenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-
- 15 benzamid,
- (86) *N*-{[5-{[4-(anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlór-benzamid,
- (87) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-piperazín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (88) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(2-fenyletyl)-piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (89) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(heptylpiperazín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlór-benzamid,
- 20 (90) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(oktylpiperazín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlór-benzamid,
- (91) *N*-{[5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
- (92) 2-{5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}-*N*-(4-chlórphenyl)acetamid,
- (93) kyselina 2-{1-{[5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl}sulfonyl]piperidín-4-yl}-2*H*-1,2,3-benzo-
- 25 triazol-5-karboxylová,
- (94) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(5-chlór-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-
- benzamid,
- (95) metyl-1-{1-{[5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl}sulfonyl]piperidín-4-yl}-1*H*-1,2,3-benzotria-
- zol-5-karboxylát,
- (96) metyl-1-{1-{[5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl}sulfonyl]piperidín-4-yl}-1*H*-1,2,3-benzotria-
- 30 zol-6-karboxylát,
- (97) metyl-2-{1-{[5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl}sulfonyl]piperidín-4-yl}-1*H*-1,2,3-benzotria-
- zol-5-karboxylát,
- (98) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(6-chlór-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-
- benzamid,
- 35 (99) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-{5-(trifluórmetyl)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]piperidín-1-yl}-sulfonyl}tién-2-yl]-
- metyl}-benzamid,
- (100) *N*-{[5-{[4-(7-aza-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
- (101) kyselina 1-{1-{[5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl}sulfonyl]piperidín-4-yl}-1*H*-1,2,3-benzo-
- 40 triazol-5-karboxylová,
- (102) kyselina 1-{1-{[5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl}sulfonyl]piperidín-4-yl}-1*H*-1,2,3-benzo-
- triazol-6-karboxylová,
- (103) *N*-{[5-{[4-(2-amino-9*H*-purín-9-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
- (104) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(9*H*-purín-9-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (105) *N*-{[5-{[4-(6-amino-9*H*-purín-9-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
- 45 (106) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(6-nitro-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}benzamid,
- (107) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}benzamid,
- (108) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (109) *N*-{[5-{[4-(1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlór-benzamid,
- (110) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-{3-propylanilino]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- 50 (111) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-{3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (112) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-{3-(dimetylamino)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (113) metyl-3-{1-{[5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl}sulfonyl]piperidín-4-yl}-amino)benzoát,
- (114) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-{3-(metylsulfanyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,

- (115) 4-chlór-*N*-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (116) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(2-metoxyanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (117) 3-({1-[(5-[(4-chlórbenzoyl)amino]metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl)-amino)-benzamid,
 (118) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-[2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 5 (119) 4-chlór-*N*-({5-[(4-{2-nitro-4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benzamid,
 (120) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(4-chlóranilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (121) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-[4-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (122) 4-chlór-*N*-({5-[(4-{4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benz-
 10 amid,
 (123) 4-chlór-*N*-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (124) *N*-[({5-[(4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlórbenzamid,
 (125) 4-chlór-*N*-({5-[(4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlórbenz-
 amid,
 15 (126) *N*-[({5-[(4-(3-chlóranilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-3-nitrobenzamid,
 (127) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(3-chlóranilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (128) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(3-metoxyanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (129) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benzamid,
 (130) *N*-[({5-[(4-{3-[amino(imino)metyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlórbenzamid,
 20 (131) 4-chlór-*N*-({5-[(4-{3-[(2-hydroxyetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benz-
 amid,
 (132) *N*-[({5-[(4-(2-aminoanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlórbenzamid,
 (133) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(2-hydroxyanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (134) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 25 (135) 4-chlór-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benz-
 amid,
 (136) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(3-toluidino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (137) 4-chlór-*N*-({5-[(4-{3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl}amino}piperidín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl)-
 metyl)benzamid,
 30 (138) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (139) *N*-[({5-[(4-(3-*tert*-butylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlór-benzamid,
 (140) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(2-propylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (141) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-{2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzotién-5-yl}amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-
 -yl}metyl)-benzamid,
 35 (142) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benz-
 amid,
 (143) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(4-propylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (144) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-{3-nitropyridín-2-yl}amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (145) *N*-[({5-[(4-{3-(aminopyridín-2-yl)amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlórbenzamid,
 40 (146) *N*-[({5-[(4-[(1,1'-bifenyl)-3-ylamino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlórbenzamid,
 (147) *N*-[({5-[(4-(3-benzylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlórbenzamid,
 (148) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(pyrimidín-2-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (149) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-[4-(morfolín-4-sulfonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (150) 4-chlór-*N*-({5-[(4-{4-(trifluórmetyl)pyrimidín-2-yl}amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-
 45 benzamid,
 (151) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 (152) *N*-[({5-[(4-{3-[(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlór-benz-
 amid,
 (153) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(3-etylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,
 50 (154) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-
 benzamid,
 (155) *N*-[({5-[(4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlórbenzamid,
 (156) 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(chinolín-5-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid,

- (157) 4-chlór-*N*-[5-([4-(chinolín-8-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (158) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3-propylfenoxi)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (159) 4-chlór-*N*-[5-([4-[(2*E*)-3-fenylprop-2-enoyl]piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (160) 4-chlór-*N*-[5-([4-(4-nitrobenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 5 (161) *N*-[5-([4-(4-benzoylpiperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 (162) 4-chlór-*N*-[5-([4-(4-(trifluórmetyl)benzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (163) 4-chlór-*N*-[5-([4-(4-(dimetylamino)benzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (164) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2-fluórbenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (165) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2,6-difluórbenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 10 (166) 4-chlór-*N*-[5-([4-(3-fluórbenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (167) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2-naftoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (168) 4-chlór-*N*-[5-([4-(1-naftoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (169) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2-nitrobenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (170) 4-chlór-*N*-[5-([4-(pyridín-3-ylkarbonyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 15 (171) *N*-[5-([4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ylkarbonyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 (172) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2,4-difluórbenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (173) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2,4,6-trifluórbenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (174) 4-chlór-*N*-[5-([4-(2,6-dichlórbenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 20 (175) 4-chlór-*N*-[5-([4-(heptanoylpiperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (176) 4-chlór-*N*-[5-([4-(chinolín-8-ylsulfonyl)piperazín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (177) 4-nitro-*N*-[5-([4-(3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (178) *N*-[5-([4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 25 (179) 4-nitro-*N*-[5-([4-(3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (180) *N*-[5-([4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (181) *N*-[5-([4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (182) *N*-[5-([4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 30 (183) 4-nitro-*N*-[5-([4-(3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (184) *N*-[5-([4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (185) *N*-[5-([4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (186) 3-nitro-*N*-[5-([4-(3-metoxianilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 35 (187) 3-nitro-*N*-[5-([4-(3-[(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (188) *N*-[5-([4-(3-(dimetylamino)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (189) 3-nitro-*N*-[5-([4-(3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (190) 3-nitro-*N*-[5-([4-(3-(metylsulfanyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (191) *N*-[5-([4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 40 (192) metyl-3-([1-([5-([3-nitrobenzoyl]amino)metyl]tién-2-yl)sulfonyl)piperidín-4-yl]-amino}benzoát,
 (193) *N*-[5-([4-(3-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (194) 3-nitro-*N*-[5-([4-(3-nitroanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]benzamid,
 (195) 3-nitro-*N*-[5-([4-(2-metoxianilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (196) 3-nitro-*N*-[5-([4-(2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 45 (197) 3-nitro-*N*-[5-([4-(2-nitroanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (198) *N*-[5-([4-(4-chlór-anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (199) 3-nitro-*N*-[5-([4-(4-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (200) 3-nitro-*N*-[5-([4-(4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 50 (201) *N*-[5-([4-(4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (202) *N*-[5-([4-(3-propylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (203) *N*-[5-([4-(3-chlór-anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (204) 4-nitro-*N*-[5-([4-(3-metoxianilino)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,

- (205) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (206) *N*-{[5-(4-[3-(dimetylamino)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid,
 (207) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(propylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (208) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 5 (209) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(metylsulfanyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (210) *N*-{[5-(4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid,
 (211) metyl-3-{[1-(5-[(4-nitrobenzoyl)amino]metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl]-amino}benzoát,
 (212) 3-{[1-(5-[(4-nitrobenzoyl)amino]metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl]-amino}-benzamid,
 (213) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[3-nitroanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}benzamid,
 10 (214) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[2-metoxylanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (215) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (216) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[2-nitroanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}benzamid,
 (217) *N*-{[5-(4-[4-chlóranilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid,
 (218) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[4-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 15 (219) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[4-(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (220) *N*-{[5-(4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid,
 (221) *N*-{[5-(4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid,
 (222) *N*-{[5-(4-[3-amino(imino)metyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid,
 20 (223) *N*-{[5-(4-[3-(2-hydroxyetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid,
 (224) *N*-{[5-(4-[anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid,
 (225) *N*-{[5-(4-[3-(2-hydroxyetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid,
 25 (226) *N*-{[5-(4-[anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid,
 (227) *N*-{[5-(4-[3-amino(imino)metyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid,
 (228) 3-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(trifluórmetyl)sulfanyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}benzamid,
 (229) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(trifluórmetyl)sulfanyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}benzamid,
 30 (230) 3-nitro-*N*-{[5-(4-[3-nitropyridín-2-yl]amino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (231) *N*-{[5-(4-[2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzotién-5-yl]amino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid,
 (232) *N*-{[5-(4-[2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ylamino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid,
 35 (233) 3-nitro-*N*-{[5-(4-[2-propylanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (234) 3-nitro-*N*-{[5-(4-[4-propylanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (235) *N*-{[5-(4-[3-*terc*-butylanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid,
 (236) 3-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 40 (237) 3-nitro-*N*-{[5-(4-[2-fenyletyl]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (238) *N*-{[5-(4-[3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl]amino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid,
 (239) *N*-{[5-(4-[1,1'-bifenyl]-3-ylamino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid,
 (240) *N*-{[5-(4-[3-benzylanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-3-nitrobenzamid,
 45 (241) 3-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(morfolín-4-sulfonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (242) 3-nitro-*N*-{[5-(4-[3-propylfenoxy]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}benzamid,
 (243) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(pyrimidín-2-ylamino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (244) *N*-{[5-(4-[3-(aminopyridín-2-yl)amino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid,
 (245) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[3-nitropyridín-2-yl]amino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}benzamid,
 50 (246) *N*-{[5-(4-[2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ylamino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid,
 (247) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[2-propylanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}benzamid,
 (248) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[4-propylanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,

- (249) *N*-[(5-{[4-(3-*tert*-butylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitro-benzamid,
 (250) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl}-benzamid,
 (251) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(2-fenyletyl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (252) *N*-{[5-(4-[3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl]amino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-tién-2-yl}-metyl]-4-
 5 -nitrobenzamid,
 (253) *N*-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (254) *N*-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (255) 4-nitro-*N*-{[5-(4-[3-(morfolín-4-sulfonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl}-benzamid,
 (256) *N*-[(5-{[4-(2-aminoanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 10 (257) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(pyrimidín-2-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (258) *N*-{[5-(4-[3-(aminopyridín-2-yl)amino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl]-3-nitrobenzamid,
 (259) *N*-{[5-(4-[2-nitro-4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-
 metoxybenzamid,
 (260) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 15 (261) 3-nitro-*N*-{[5-(4-[4-(trifluórmetyl)pyrimidín-2-yl]amino)piperidín-1-yl]sulfonyl]-tién-2-yl}-metyl)-
 benzamid,
 (262) *N*-[(5-{[4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-3-nitrobenzamid,
 (263) *N*-{[5-(4-[3-(butylamino)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-3-nitrobenz-
 amid,
 20 (264) *N*-[(5-{[4-(3-etylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (265) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-tién-2-yl)metyl]-
 benzamid,
 (266) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-propylfenoxy)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (267) *N*-[(5-{[4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitro-benzamid,
 25 (268) *N*-[(5-{[4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxi-benzamid,
 (269) 2-hidroxi-*N*-{[5-(4-[3-(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl}-metyl)-
 benzamid,
 (270) *N*-[(5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
 (271) *N*-[(5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-2-hidroxi-benzamid,
 30 (272) *N*-{[5-(4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl]-3-nitrobenzamid,
 (273) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(3-metoxianilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (274) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-benzamid,
 (275) *N*-{[5-(4-[3-(dimetilamino)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl]-3-metoxibenzamid,
 (276) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 35 (277) 3-metoxi-*N*-{[5-(4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl}-benzamid,
 (278) 3-metoxi-*N*-{[5-(4-[3-(metylsulfanyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl}-benzamid,
 (279) *N*-{[5-(4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl]-3-metoxibenzamid,
 (280) metyl-3-(1-[(5-{[3-metoxibenzoyl]amino]metyl}tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl)amino)benzoát,
 (281) *N*-{[5-(4-[3-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl]-3-metoxibenzamid,
 40 (282) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(2-metoxianilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (283) *N*-{[5-(4-[3-nitroanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-3-metoxibenzamid,
 (284) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-benzamid,
 (285) *N*-{[5-(4-[2-nitroanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-3-metoxibenzamid,
 (286) *N*-{[5-(4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-3-metoxibenzamid,
 45 (287) *N*-{[5-(4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl]-3-metoxibenzamid,
 (288) *N*-[(5-{[4-(3-chloranilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxi-benzamid,
 (289) *N*-[(5-{[4-(4-chloranilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
 (290) 3-metoxi-*N*-{[5-(4-[4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl}-metyl)-
 benzamid,
 50 (291) *N*-{[5-(4-[3-[amino(imino)metyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-3-metoxibenz-
 amid,
 (292) *N*-{[5-(4-[3-[(2-hidroxietyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-3-metoxi-
 benzamid,

- (293) 3-metoxi-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl}metyl)-benzamid,
- (294) *N*-({5-[(4-anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-3-metoxibenzamid,
- (295) 3-metoxi-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl}metyl)-benzamid,
- 5 (296) *N*-[{5-[(4-(4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid,
- (297) 3-nitro-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benzamid,
- (298) 4-nitro-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benzamid,
- 10 (299) *N*-[{5-[(4-(2-hydroxyanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid,
- (300) 3-metoxi-*N*-[{5-[(4-(pyrimidín-2-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid,
- (301) *N*-[{5-[(4-{3-aminopyridín-2-yl}amino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid,
- (302) *N*-[{5-[(4-{3-nitropyridín-2-yl}amino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid,
- 15 (303) *N*-[{5-[(4-{(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzotien-5-yl)amino}piperidín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid,
- (304) *N*-[{5-[(4-(2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid,
- (305) 3-metoxi-*N*-[{5-[(4-(2-propylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid,
- 20 (306) 3-metoxi-*N*-[{5-[(4-(4-propylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid,
- (307) *N*-[{5-[(4-(3-*tert*-butylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxi-benzamid,
- (308) *N*-({5-[(4-{3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl}amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl}metyl)-3-metoxibenzamid,
- (309) 3-metoxi-*N*-[{5-[(4-{3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid,
- 25 (310) *N*-[{5-[(4-{1,1'-bifenyl}-3-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid,
- (311) 3-metoxi-*N*-[{5-[(4-{3-propylfenoxy}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid,
- (312) 3-metoxi-*N*-[{5-[(4-{3-(morfolín-4-sulfonyl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid,
- (313) 3-metoxi-*N*-[{5-[(4-(2-fenyletyl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid,
- 30 (314) *N*-[{5-[(4-(3-benzylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxi-benzamid,
- (315) 3-metoxi-*N*-[{5-[(4-(3-fenylpropyl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid,
- (316) 3-metoxi-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)pyrimidín-2-yl]amino}piperidín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benzamid,
- (317) *N*-[{5-[(4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid,
- 35 (318) *N*-({5-[(4-{3-[(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-3-metoxibenzamid,
- (319) *N*-[{5-[(4-(3-etylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid,
- (320) 3-metoxi-*N*-[{5-[(4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-ylamino)piperidín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid,
- 40 (321) *N*-[{5-[(4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-5-nitro-1*H*-pyrazol-3-karboxamid,
- (322) *N*-[{5-[(4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-karboxamid,
- 45 (323) *N*-[{5-[(4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-2-tioxo-1,2-dihidropiridín-3-karboxamid,
- (324) *N*-[{5-[(4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3,4-dihidroxybenzamid,
- (325) *N*-[{5-[(4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-pyridín-2-karboxamid,
- 50 (326) *N*-[{5-[(4-(hexyloxy)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid,
- (327) *N*-({5-[(4-(heptanoyl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-3-metoxibenzamid,
- (328) 4-chlór-*N*-[{5-[(4-(3-propylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl}metyl]benzamid,
- (329) 4-chlór-*N*-[{5-[(4-(3-chlóranilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl}metyl]benzamid,
- (330) 4-chlór-*N*-[{5-[(4-(3-metoxyanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl}metyl]benzamid,

- (331) 4-chlór-*N*-{5-({4-[3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}-benzamid,
 (332) 4-chlór-*N*-{5-({4-[3-(dimetylamino)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}-metyl}-benzamid,
 (333) 4-chlór-*N*-{5-({4-[3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}-metyl}-benzamid,
 (334) 4-chlór-*N*-{5-({4-[3-(metylsulfanyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}-metyl}-benzamid,
 5 (335) 4-chlór-*N*-{5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}-metyl}-4-chlórbenzamid,
 (336) metyl-3-({1-[(5-({4-(4-chlórbenzoyl)amino)metyl}-2-furyl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-amino)benzoát,
 (337) 3-({1-[(5-({4-(4-chlórbenzoyl)amino)metyl}-2-furyl)sulfonyl]piperidín-4-yl}amino)-benzamid,
 (338) 4-chlór-*N*-{5-({4-[3-nitroanilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}-benzamid,
 10 (339) 4-chlór-*N*-{5-({4-[2-metoxyanilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}benzamid,
 (340) 4-chlór-*N*-{5-({4-[2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}-benzamid,
 (341) 4-chlór-*N*-{5-({4-[2-nitroanilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}-benzamid,
 (342) 4-chlór-*N*-{5-({4-[4-chlór-anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}benzamid,
 (343) 4-chlór-*N*-{5-({4-[4-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}-benzamid,
 15 (344) 4-chlór-*N*-{5-({4-[4-trifluórmetyl]sulfonyl}anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl}-2-furyl}metyl}-benzamid,
 (345) *N*-{5-({4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}-4-chlórbenzamid,
 (346) 4-chlór-*N*-{5-({4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}-metyl}benzamid,
 (347) *N*-{5-({4-[3-amino(imino)metyl]anilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl}metyl}-4-chlórbenzamid,
 20 (348) 4-chlór-*N*-{5-({4-[3-((trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl}-2-furyl}metyl}-benzamid,
 (349) *N*-{5-({4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl}-2-furyl}metyl}-4-chlórbenzamid,
 (350) 4-nitro-*N*-{5-({4-[3-((trifluórmetyl)sulfanyl]anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl}-2-furyl}metyl}benzamid,
 25 (351) 4-chlór-*N*-{5-({3-[3-((trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)pyrolidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl}metyl}benzamid,
 (352) 4-chlór-*N*-{5-({4-[3-((trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)azepan-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl}metyl}benzamid.
 Pritom najvýhodnejšie zlúčeniny sú tie, ktoré sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:
 4-chlór-*N*-{5-({4-[2,4-difluórbenzoyl]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}metyl}-benzamid,
 30 4-chlór-*N*-{5-({4-[fenylacetyl]-1,4-diazepan-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}metyl}-benzamid,
N-{5-({4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl}metyl}-4-chlórbenzamid,
N-{5-({4-(1*H*,1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}metyl}-4-chlórbenzamid,
N-{5-({4-(1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}metyl}-4-chlórbenzamid
 4-chlór-*N*-{5-({4-[3-propylanilino]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}metyl}-benzamid,,
 35 4-chlór-*N*-{5-({4-(4-chlór-anilino)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}metyl}benzamid,
 4-chlór-*N*-{5-({4-[3-((2-hydroxyetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl}metyl}benzamid,
N-{5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}metyl}-4-chlórbenzamid,
 4-chlór-*N*-{5-({4-(1-naftoyl)piperazín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}metyl}benzamid,
 4-nitro-*N*-{5-({4-(3-metoxyanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}metyl}benzamid,
 40 metyl-3-({1-({5-({4-nitrobenzoyl}amino)metyl}tién-2-yl)sulfonyl}piperidín-4-yl}amino)-benzoát,
N-{5-({4-(1*H*,1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl}metyl}-2-hydroxybenzamid,
N-{5-({4-[2-nitroanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl}metyl}-3-metoxybenzamid.

Vynález sa ďalej týka použitia uvedených sulfónamidových derivátov všeobecného vzorca (I) na prípravu farmaceutických prostriedkov na moduláciu, najmä na potlačenie, napríklad až inhibíciu JNK funkcie alebo porúch spojených so signálnou dráhou najmä proti neurónovým poruchám a/alebo proti poruchám imunitného systému; vynález sa ďalej týka aj vlastných farmaceutických prostriedkov. Výhodné JNK dráhy sú JNK 1 a/alebo JNK 2, a/alebo JNK 3.

Už bolo uvedené, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú vhodné na použitie ako liečivo. Niekolko z týchto zlúčení, vyhovujúcich uvedenému spoločnému vzorcu (I) už bolo zverejnených pred podaním tejto prihlášky vynálezu, pričom pri 9 z nich nebola opísaná ani medicínalná ani biologická aktivita. Preto sa v tomto opise uvádza, že uvedené nové ale aj niekoľko už známych zlúčení, ktoré vyhovujú zaradeniu pod uvedený všeobecný vzorec (I), sú skutočne vhodné na použitie v liečbe porúch autoimunitného a neurónového systému cicavcov, najmä ľudí. Bližšie, uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca (I), samotné alebo vo forme farmaceutického prostriedku, sú užitočné na moduláciu JNK dráhy, ešte bližšie na liečbu alebo prevenciu porúch spojených s abnormálnou expresiou alebo aktivitou JNK, najmä JNK2 a JNK3. Uvedená modulácia zvyčajne výhodne zahŕňa inhibíciu JNK dráh, najmä JNK2 a/alebo JNK3. Abnormálna expresia alebo aktivita JNK môže byť spúšťaná celým radom podnetov (napríklad stresom, septickým šokom, oxidačným stre-

som, cytokínmi) a môže viesť k nekontrovateľnej apoptóze alebo auto-imunitnému ochoreniu, ktoré je často zapojené v ďalej uvedených početných poruchách a chorobných stavoch. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) možno preto použiť na liečenie porúch spojených s moduláciou JNK funkcie alebo signalizačných dráh. Uvedená modulácia JNK funkcie alebo dráh môže zahŕňať jej aktiváciu, ale výhodne zahŕňa potlačanie až inhibíciu JNK dráh, najmä JNK1 a/alebo JNK2, a/alebo JNK3. Uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca (I) možno použiť samotné alebo v kombinácii s ďalšími farmaceutickými látkami, napríklad s ďalším JNK modulátorom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú výslovne užitočné na liečbu alebo prevenciu imunitných a/alebo neurónových ochorení alebo patologických stavov, v ktorých má inhibícia JNK2 alebo JNK3 kritickú úlohu; napríklad na liečbu, alebo prevenciu epilepsie, neurodegeneračných ochorení vrátane Alzheimerovej choroby, Huntingtonovej choroby, Parkinsonovej choroby; chorôb sietnice; poranení miechy; úrazov hlavy, autoimunitných ochorení vrátane sklerózy multiplex, zápalových ochorení čriev (IBD), reumatoidnej artritídy, astmy, septického šoku; odmietania transplantov, rakoviny vrátane rakoviny prs, kolorektálneho traktu, pankreatických a srdcovocievnych ochorení vrátane mŕtvice, mozgovej ischémie, artériosklerózy, infarktu myokardu, myokardiálneho reperfúzneho poškodenia.

Celkom neočakávane sa zistilo, že nájdené zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú významne aktívne ako inhibítory JNK2 a JNK3. Vo výhodnom uskutočnení sú zlúčeniny podľa tohto vynálezu v podstate neaktívne z hľadiska dvoch ďalších, apoptózu modulujúcich enzýmov, to znamená enzýmu p38 a/alebo ERK2, patriačich mimochodom do tej istej skupiny ako JNK2 a JNK3. Preto zlúčeniny podľa tohto vynálezu ponúkajú možnosť selektívnej modulácie JNK dráhy a najmä liečby porúch spojených s JNK dráhami, pričom sú v podstate neúčinné z hľadiska ďalších cieľov ako sú uvedené enzýmy p38 a ERK2; preto sa na uvedené zlúčeniny možno pozeráť ako na selektívne inhibítory. Toto má veľký význam, nakoľko uvedené príbuzné enzýmy sú vo všeobecnosti zapojené svojimi účinkami do rôznych porúch a potom na liečbu určitej choroby bude vhodné použiť zodpovedajúco selektívne liečivo.

Pred týmto opisom nebolo až doteraz v skutočnosti známe, že farmaceuticky aktívne sulfónamidové deriváty všeobecného vzorca (I) sú ako chemické zlúčeniny s malými molekulami použiteľné ako inhibítory JNK kinázovej dráhy.

Vynález sa ešte ďalej týka skutočne nových sulfónamidových derivátov vzorca (I), to znamená takých sulfónamidových derivátov všeobecného vzorca (I), ktoré neboli v doterajšom stave techniky zverejnené. Pri tomto spolu 9 zlúčenín bolo zverejnených spoločnosťou CEREP (www.cerep.fr) potiaľ, že sú spomenuté vo firmovom katalógu, ale bez akéhokoľvek medicínskeho indikovania.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) spoločnosti CEREP vo všeobecnosti sú tie, v ktorých Ar¹ je 4-chlórfenyl a X je O, R¹ je vodík, Ar² je tienyl, skupina, zatiaľ čo Y je skupina piperazino, 3-metylpiperazino, piperazino-3,5-di-ón alebo piperidino, substituované nasledujúcim spôsobom:

- ak Y je piperazínová skupina, L¹ je skupina difenylmetyl, benzo[1,3]di-oxol-5-ylmetyl, 4-metoxifyenyl, 2-hydroxyetyl, metyl, 4-chlórfenylmetyl,
- ak Y je 3-metylpiperazino, L¹ je skupina 4-chlórfenylmetyl,
- ak Y je skupina piperazino-3,5-di-ón-, L¹ je 2-fenyletyl a
- ak Y je skupina piperidino, L¹ je vodík a L² je 2-hydroxyetyl.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré boli už zverejnené v doterajšom stave techniky spolu s medicínskou indikáciou, sú tie, v ktorých

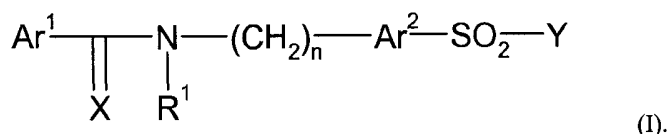
- Y je skupina piperidino- alebo pyrrolidino-, substituované v polohe β vzhľadom na sulfónamidový dusík jedným R⁶ = benzo[5,6]cyklo-hepta[1,2b]pyridín alebo benzo[5,6]cyklohept(3,4)én[1,2b]pyridín, pričom Ar¹ je fenyl, Ar² je tienyl, X je kyslík, R¹ je vodík; L¹ a L² sú vodíky a n je 1; na liečbu proliferatívnych ochorení (WO 96/30 017).

- X je kyslík, R¹ je vodík a n je 1, zatiaľ čo Y je skupina piperazino, pričom L¹ je substituent, ktorý zahŕňa fenyl povinne substituovaný skupinou -C(=NH)-NH₂ (benzamidín) alebo jej chránenou formou s použitím ako inhibítory faktora XA (WO 99/16 751).

- Dve ďalšie zlúčeniny sú viac menej náhodne opísané vo WO 97/45 403 (2-{[2-(benzoylaminometyl)tiofén]-5-sulfonyl}-1,2,3,5,6,7-hexahydro-N,N-dipropylcyklopent[*f*]izindol-6-amín ako selektívny dopamínový ligand) a vo WO 97/30 992 (N-{[5-{[7-kyano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1*H*-imidazol-4-yl-metyl)-3-(fenylmetyl)-4*H*-1,4-benzodiazepín-4-yl]sulfonyl]-2-tienyl]metyl}-benzamid a jeho hydrochlorid) s použitím na inhibíciu farnesyl-proteínovej transferázy).

- Nakoniec sa vo WO 98/53 814 opisujú zlúčeniny vzorca (I), v ktorých X je kyslík a Y je 4 až 8-členná nasýtená cyklická alkylová skupina, obsahujúca jeden alebo dva dusíkové atómy; uvedené Y je povinne substituované skupinou amido (C=O)N(R,R') v polohe α vzhľadom na sulfónamidový dusík; uvedené zlúčeniny sa spomínajú ako užitočné na inhibíciu adhézie buniek.

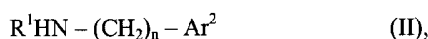
Preto celkom nové sulfónamidové deriváty sú ďalej uvedené deriváty všeobecného vzorca (I), pričom uvedené známe zlúčeniny sú vylúčené



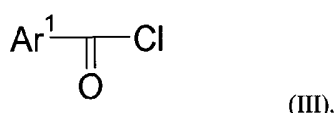
Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy nových sulfónamidových derivátov vzorca (I), ktoré sú uvedené. Uvedené sulfónamidové deriváty podľa tohto vynálezu možno pripraviť z ľahko dostupných východiskových materiálov všeobecne známymi spôsobmi a postupmi.

Kde sú udané typické alebo výhodné experimentálne podmienky (to znamená reakčné teploty, čas, látkové množstvá reaktantov, rozpúšťadlá a ďalšie) je možné, pokiaľ sa neuvádza inak, použiť aj iné experimentálne podmienky. Optimálne reakčné podmienky môžu byť rozdielne v závislosti od jednotlivých použitých reaktantov a rozpúšťadiel; také podmienky môže odborník v danej oblasti určiť zvyčajnými optimalizačnými postupmi.

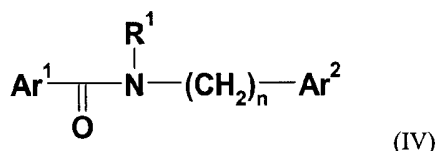
Vo výhodných spôsoboch syntézy sa sulfónamidové deriváty podľa vynálezu pripravujú najprv viazaním amínu všeobecného vzorca (II)



kde Ar^2 a R^1 sú určené skôr,
s acylchloridom všeobecného vzorca (III)



kde Ar^1 je určené,
za vzniku amidu všeobecného vzorca (IV)



Amíny všeobecného vzorca (II) sú známe zlúčeniny alebo ich možno pripraviť zo známych zlúčení bežnými spôsobmi. Ako východiskové materiály sú výhodné amíny zo skupiny, ktorá zahŕňa tién-2-ylmetylamin, furán-2-yl-metylamin, pyridyl-2-yletylamín a podobné. Uvedené acylchloridy všeobecného vzorca (III) sú tiež bežne dostupné alebo sú to už v literatúre skôr opísané zlúčeniny. Výhodné acylchloridy zahŕňajú 4-chlórbenzoylchlorid, 4-fluórbenzoylchlorid, 4-trifluórmetylbenzoylchlorid a podobné. Halogenidy kyselín možno pripraviť reakciou príslušnej karboxylovej kyseliny s halogenidom anorganickej kyseliny, chloridom fosforitým alebo oxalyl-chloridom v bežných reakčných podmienkach.

Táto reakcia sa vo všeobecnosti uskutoční použitím 1 až 5 molových ekvivalentov halogenidu anorganickej kyseliny alebo oxalylchloridu, v čistej forme alebo v prostredí inertného rozpúšťadla ako je chlorid uhličitý, pri teplote v rozmedzí od približne 0 °C do približne 80 °C počas hodiny až 48 hodín. Pri uskutočnení tejto reakcie možno použiť aj katalyzátor, ako je *N,N*-dimetylformamid.

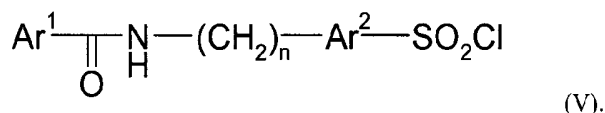
Ak sa v uvedenej reakcii amínov použije acylhalogenid, acylhalogenid typicky reaguje s aminom všeobecného vzorca (II) v prítomnosti vhodnej zásady, ktorá má viazať kyselinu, uvoľňovanú v priebehu reakcie. Vhodné zásady zahŕňajú napríklad trietylamín, diizopropyletylamín, *N*-metylmorfolín a podobné. Na viazanie reakciou uvoľňovanej kyseliny možno voliteľne použiť nadbytok amínu všeobecného vzorca (II).

Voliteľne možno v reakcii amínu použiť karboxylovú kyselinu zlúčeniny všeobecného vzorca (III). Karboxylová kyselina zlúčeniny všeobecného vzorca (III) je zvyčajne komerčne dostupný reaktant alebo ju možno pripraviť bežnými spôsobmi.

Reakcia amínu s karboxylovou kyselinou zlúčeniny všeobecného vzorca (III) (to znamená s acylchloridom) sa uskutoční s použitím bežného kopulačného činidla, napríklad karbodiimidov, ako je dicyklohexylkarbodiimid, *N*-(3-dimetylamino-propyl)-*N'*-etylkarbodiimid a ďalších reakciu podporujúcich látok ako je *N,N*-karbonyldiimidazol alebo PyBOP. Reakcia sa môže uskutočniť s použitím alebo bez použitia známych prísad, ako je *N*-hydroxybysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol a podobných, o ktoré sú známe, že uľahčujú reakciu karboxylových kyselín s aminmi.

Reakcia aminu s acylhalogenidom všeobecného vzorca (III) alebo jeho karboxylovou kyselinou sa výhodne uskutoční pri teplote od približne 0 °C do približne 6 °C počas jednej až 24 hodín. Reakcia sa typicky uskutoční v prostredí aprotického polárneho rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid, dichlórmetán, chloroform, acetonitril, tetrahydrofurán a podobné s použitím 1 až 5 molových ekvivalentov aminu vzhľadom na karboxylovú kyselinu alebo jej halogenid. Po ukončení reakcie sa karboxamid všeobecného vzorca (IV) získa bežnými spôsobmi, vrátane vyzrážania, chromatografie, filtrácie, destilácie a podobných postupov.

Sulfonylchlorid všeobecného vzorca (V), ktorý je potrebný na prípravu sulfonyl-piperidínov alebo piperazínov všeobecného vzorca (I), sa pripraví s použitím bežných sulfonačných spôsobov:

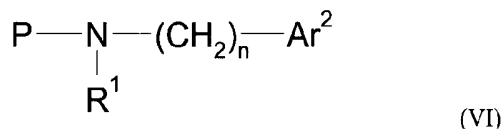


Výhodné sulfonačné činidlo pre túto reakciu je kyselina chlór-sulfónová. Sulfonačná reakcia sa typicky uskutoční pôsobením 5 až 10 molových ekvivalentov sulfonačného činidla na karboxamid všeobecného vzorca (IV) v prostredí inertného rozpúšťadla, ako je dichlórmetán, pri teplote v rozmedzí od približne -70 °C do približne 50 °C. Je výhodné, ak sa pridávanie kyseliny chlór-sulfónovej uskutočňuje pri -70 °C a vedie k vzniku medziproduktovej sulfónovej kyseliny. Zvýšenie teploty na 20 °C umožňuje potom vznik sulfonylchloridu všeobecného vzorca (V).

V ďalšom výhodnom uskutočnení prípravy, najmä v prípade, keď uvedený spôsob prípravy vedúci najprv k syntéze sulfonylchloridu všeobecného vzorca (V) nie je použiteľný, sa potom sulfonylpiperidíny a sulfonylpiperazíny podľa tohto vynálezu pripravujú nasledujúcimi reakčnými krokmi:

- ochranou aminovej funkčnej skupiny zlúčenín všeobecného vzorca (II);
- chlór-sulfonáciou aromatickej skupiny;
- vznikom sulfoamidovej skupiny;
- odstránením ochrannej skupiny;
- acyláciou vzniknutého voľného aminu.

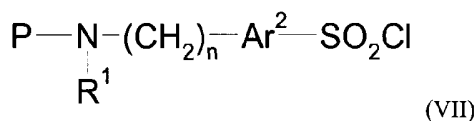
Aminy všeobecného vzorca (II) sú chránené vhodnou ochrannou skupinou aminového zoskupenia za vzniku medziproduktu všeobecného vzorca (VI), v ktorom P znamená ochrannú skupinu.



Veľký počet ochranných skupín P aminovej skupiny ako aj ich zavedenie a odštiepenie opísal napríklad Green T. W. a Wuts G. M., *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3. vydanie, Wiley, New York 1998, vrátane odkazov, citovaných v uvedenej knihe. Výhodné sú ochranné skupiny, ktoré sú stále v kyselinách a zásadách a môžu byť odstránené použitím komplexov prechodných kovov, ako sú paládiové komplexy, napríklad alylkarbamátová (Alloc) skupina alebo *N,N*-bisalylová skupina. Iná výhodná ochranná skupina je maleimidová, ktorá je stále v celom rozmedzí experimentálnych podmienok.

Zavedenie uvedených ochranných skupín sa môže uskutočniť reakciou príslušného anhydridu bisalylkarbamátu alebo alylbromidu, alebo anhydridu kyseliny maleínovej v prítomnosti zásady, ako je trietylamin, diisopropyletylamin, *N*-metyl-morfolín a podobné v aprotickom rozpúšťadle, ako je *N,N*-dimetylformamid, dichlórmetán, chloroform, acetonitril, tetrahydrofurán a podobné, pri teplote v rozmedzí približne od 0 °C do 80 °C.

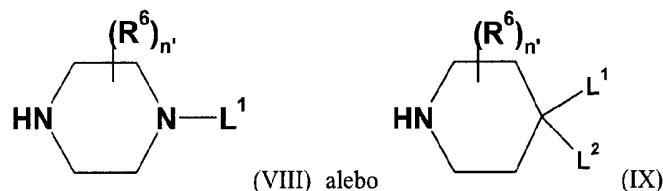
Zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) sa potom sulfonujú s použitím bežného veľmi mierneho sulfonačného postupu, ktorý umožňuje získanie sulfonylchloridu vzorca (VII).



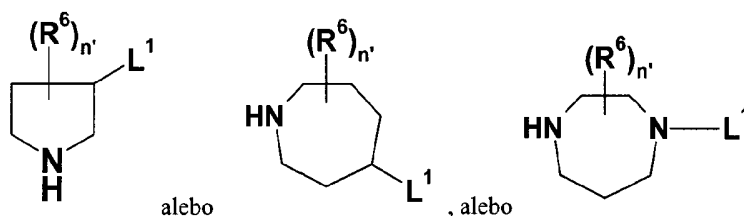
Chránený amín všeobecného vzorca (VI) sa typicky ďalej spracuje so zásadou ako je *n*-butyllítium alebo *tert*-butyllítium v ochrannej inertnej atmosfére, v polárnom aprotickom rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán, éter alebo dioxán pri teplote v rozmedzí od -70 °C do 0 °C počas 15 minút až 4 hodín. Na takto vytvorený anión sa pôsobí SO₂Cl₂ alebo výhodnejšie SO₂ prebublávaním reakčnou zmesou pri teplote v rozmedzí

-70 °C až 20 °C počas 5 minút až hodiny. Získaný sulfonát sa potom „*in situ*“ privedením do styku s *N*-chlórsukcínimidom premení pri teplote v rozmedzí od 0 °C do 70 °C na sulfonylchlorid vzorca (VII).

Sulfónamidové deriváty všeobecného vzorca (I) sa pripravujú z príslušného uvedeného sulfonylchloridu všeobecného vzorca (V) alebo (VII) reakciou so zodpovedajúcim cyklickým aminom, napríklad s piperazínovým alebo piperidínovým derivátom všeobecného vzorca (VIII) alebo (IX)



alebo s pyrrolidínom, azepanom alebo 1,4-diazepanom uvedených vzorcov



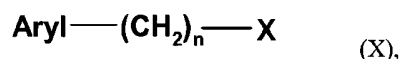
pričom R^6 , n , L^1 a L^2 sú určené.

Uvedené cyklické aminy, najmä tie, ktoré majú všeobecný vzorec (VII) alebo (IX) sú alebo komerčne dostupné zlúčeniny, alebo zlúčeniny, ktoré možno pripraviť známymi spôsobmi.

Piperazíny typu všeobecného vzorca (VIII) možno typicky pripraviť použitím bežných spôsobov, známych odborníkom v danej oblasti.

Pre L^1 a/alebo L^2 = aryl sa vhodné spôsoby prípravy opisujú v Tetrahedron Lett. 37, 8487-8488 (1996) a tam citovanej literatúre.

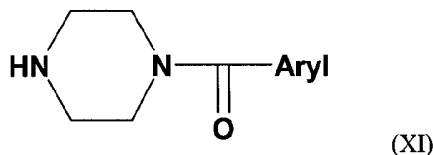
Pre L^1 a/alebo L^2 = aryl- C_{1-6} -alkyl je ďalším vhodným spôsobom prípravy reakcia príslušného piperazínu alebo mono-*N*-chráneného piperazínu so zlúčeninou všeobecného vzorca (X)



kde X je Cl, Br, I, OTs, OMs.

Táto reakcia sa vo všeobecnosti uskutoční v prítomnosti zásady, ako je trietylamín, diizopropyletylamín, uhličitan draselný a podobné v prostredí rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoxid, *N*-metylpiperidín, etanol, acetonitril, pri teplote od približne 0 °C do 100 °C.

Pre L^1 a/alebo L^2 = -C(S)- je ďalším výhodným spôsobom prípravy premena zlúčenín typu všeobecného vzorca (XI) s použitím Lawessonovho činidla, ktoré umožňuje premenu amidovej skupiny na tioamidovú skupinu, ako sa opisuje v Bull. Soc. Chim. Belgium 87, 229 (1978).



Sulfónamidy všeobecného vzorca (I) sa ľahko pripravujú reakciou sulfonylchloridov všeobecného (V) s aminom všeobecného vzorca (VIII) v prítomnosti vhodnej zásady na viazanie kyseliny, vznikajúcej pri reakcii. Vhodné zásady zahŕňajú napríklad trietylamín, diizopropylamín, *N*-metylmorfolín a podobné. Reakcia sa výhodne uskutoční v prostredí rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoxid, *N*-metylpiperidín, etanol, acetonitril pri teplote od približne 0 °C do 100 °C.

Sulfónamidy všeobecného vzorca (I) možno alternatívne pripraviť z príslušného sulfonylchloridu všeobecného (V) alebo (VII) reakciou s piperidínom všeobecného vzorca (IX). Piperidíny všeobecného vzorca (IX) sú alebo komerčne dostupné zlúčeniny alebo zlúčeniny, ktoré možno pripraviť známymi spôsobmi. Piperidín všeobecného vzorca (IX) možno typicky pripraviť použitím bežných spôsobov, známych odborníkom

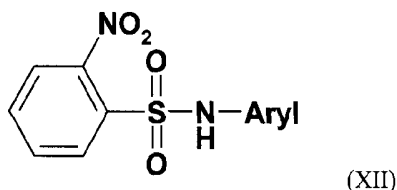
v danej oblasti a spôsobmi, opísanými napríklad v J. Pharm. Sci. 61, 1316 (1972); J. Heterocyclic Chem., 23, 73 (1986); Tetrahedron Lett. 37, 1297 (1996); patent US 5 106 983, WO 91/13 872 a WO 96/06 609.

Výhodné spôsoby prípravy piperidínov všeobecného vzorca (IX) sú:

- 5 Pre $L^1 = H$ a $L^2 = (CH_2)_n$ -aryl, kde $n = 0, 1, 2$; pridaním organokovových zlúčenín ako je $Ar^3(CH_2)_nLi$ alebo $Ar^3(CH_2)_nMgBr$ k mono-chránenému 4-piperidónu a následnou redukciou vytvorenej dvojitej väzby, čo umožňuje vznik zlúčeniny typu všeobecného vzorca (IX).

Pre $L^2 = -NR(CH_2)_n$ -aryl, kde $n = 0, 1, 2$; výhodným spôsobom je redukčná aminácia 4-piperidónu s amínmi typu aryl- $(CH_2)_n$ -NR-H.

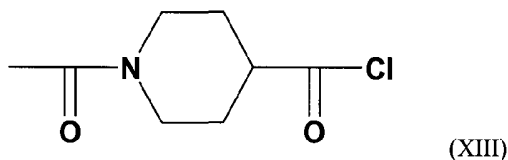
- 10 Ďalší výhodný spôsob prípravy v prípade, že $n = 0$ je postup podľa Mitsunobu väzbou aktivovaného anilínu typu všeobecného vzorca (XII) s mono-*N*-chráneným 4-piperidolom, ako sa opisuje v Tetrahedron Lett. 36, 6373-6374 (1995).



- 15 Odstránenie ochrany sulfamínovej skupiny sa potom uskutoční s použitím tiofenolu v prítomnosti uhličitanu draselného.

Pre $L^2 = -NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NR^3R^3$, $NR^3SO_2-R^3$ je výhodný spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (IX) reakcia komerčne dostupného *N*-Boc-4-aminopiperidínu s príslušnými acylchloridmi, izokyanátmi a sulfonylchloridom v bežných podmienkach, dobre známych odborníkom v danej oblasti techniky.

- 20 Pre $L^2 = -CO$ -aryl sa zlúčeniny všeobecného vzorca (IX) ľahko pripravujú reakciou na vhodne zvolených aromatických alebo heteroaromatických kruhoch s medziproduktom všeobecného vzorca (XIII)

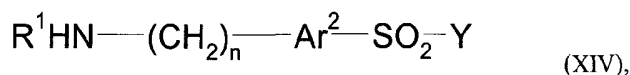


- 25 v prítomnosti Lewisovej kyseliny ako je chlorid hlinitý alebo chlorid titaničitý v polárnom aprotickom rozpúšťadle ako je dichlórmetán. Medziprodukt všeobecného vzorca (XIII) možno ľahko pripraviť najprv acetyláciou piperid-4-ylkarboxylovej kyseliny a potom pôsobením tionylchloridu za vzniku acylchloridu.

- 30 Sulfónamidy všeobecného vzorca (I) sa ľahko pripravujú účinkom sulfonylchloridu všeobecného vzorca (V) na amín všeobecného vzorca (IX) v prítomnosti vhodnej zásady na odstraňovanie kyseliny, vznikajúcej pri reakcii. Vhodné zásady zahŕňajú napríklad trietylamín, diizopropyletylamín, *N*-metylmorfolín a podobné. Reakcia sa výhodne uskutoční v prostredí rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoxid, *N*-metylpyrolidón, etanol, acetonitril pri teplote od približne 0 °C do 100 °C.

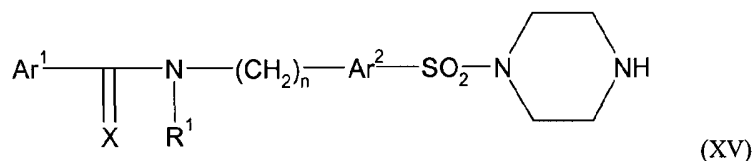
- 35 Sulfónamidy všeobecného vzorca (XIV) sa ľahko pripravujú reakciou medzi sulfonylchloridom všeobecného vzorca (VII) s amínom všeobecného vzorca (VIII) alebo (IX) v prítomnosti vhodnej zásady, ktorá odstraňuje reakciu vznikajúcu kyselinu. Vhodné zásady zahŕňajú napríklad trietylamín, diizopropyletylamín, *N*-metylmorfolín a podobné. Reakcia sa výhodne uskutoční v prostredí rozpúšťadla ako je *N,N*-dimetylformamid, dimetylsulfoxid, *N*-metylpyrolidón, etanol, acetonitril pri teplote od približne 0 °C do 100 °C. Použitie sulfonylchloridu všeobecného vzorca (VII) vedie k amínom, ktoré treba zbaviť ochrannej skupiny použitím v danej oblasti techniky známych postupov, aby sa získal amín všeobecného vzorca (XIV).

40



kde R^1 , Ar^2 , Y a n sú určené skôr.

- 45 Deriváty všeobecného vzorca (XIV) sa potom acylujú opísanými spôsobmi na prípravu amidov kondenzáciou amínov s chloridmi kyselín alebo s karboxylovými kyselinami v opísaných výhodných podmienkach, čím sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I). V osobitnom prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde Y znamená piperazínový derivát, je možný alternatívny spôsob prípravy, ktorý sa tiež považuje za súčasť tohto vynálezu; tento spôsob prípravy zahŕňa kondenzáciu piperazínového derivátu všeobecného vzorca (XV)



s elektrofilmi L^1 , ktoré sa vyberú v závislosti od podstaty L^1 (pozri určenie pre L^1 a L^2). Spôsoby a postupy na uskutočnenie týchto typov kondenzácie sú v odbore známe a boli dobre opísané v súvislosti so syntézami rôznych *N*-substituovaných piperazínových derivátov.

Ak sa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I) nedajú použiť uvedené všeobecné spôsoby, potom treba použiť vhodné spôsoby prípravy, ktoré sú známe odborníkom v danej oblasti techniky. Napríklad, ak Ar^2 je fenyľ, možno pri príprave sulfónamidových derivátov všeobecného vzorca (I) vychádzať z komerčne dostupného 4-kyanofenylsulfonylchloridu a použiť bežné postupy, známe odborníkom v tejto oblasti techniky. Vynález sa nakoniec týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca (I) na moduláciu JNK funkcie alebo signálnych dráh a použitia uvedených zlúčenín na prípravu farmaceutických prostriedkov na moduláciu JNK reaktívnych dráh ako aj prostriedkov, obsahujúcich aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Uvedená modulácia JNK dráh sa javí ako vhodný prístup k liečbe rôznych porúch. Ak sa sulfónamidové deriváty z tohto vynálezu použijú ako farmaceutické látky, potom sa typicky podávajú vo forme farmaceutického prostriedku. Farmaceutické prostriedky obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a farmaceuticky prípustný nosič, riedidlo alebo iné pomocné látky sú preto tiež zahrnuté v rozsahu tohto vynálezu. Odborník v tejto oblasti techniky má prehľad o celom rade takých nosičov, riedidiel alebo pomocných látok, vhodných na formuláciu farmaceutického prostriedku. Tento vynález sa teda týka aj zlúčenín na použitie ako liek. Bližšie, vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca (I) na použitie ako JNK inhibítory, menovite JNK2 a JNK3, na liečbu porúch imunitného ako aj neurónového systému u cicavcov, najmä u ľudí a to buď samotných zlúčenín alebo v kombinácii týchto zlúčenín s ďalšími liečivami.

Zlúčeniny podľa vynálezu spolu s bežne používanými adjuvantmi, nosičmi, riedidlami alebo excipientmi môžu byť vo forme farmaceutického prostriedku a jeho jednotkových dávok a v tejto forme sa môžu použiť ako tuhé prostriedky, ako sú tablety alebo plnené kapsuly, alebo tekuté prostriedky ako roztoky, suspenzie, emulzie, elixíry alebo nimi plnené kapsuly, všetky na orálne podávanie, alebo vo forme sterilných injekčných roztokov na parenterálne (vrátane subkutánneho) podávanie. Tieto farmaceutické prostriedky a jednotkové dávkové formy môžu obsahovať prísady v bežných pomeroch, s alebo bez ďalších účinných látok alebo základov, a tieto jednotlivé dávkové formy môžu obsahovať vhodné množstvo účinnej látky, zodpovedajúce dennému rozsahu dávky.

Ked' sa uvedené sulfónamidové deriváty podľa tohto vynálezu použijú ako farmaceutické látky, potom sú typicky podávané vo forme farmaceutického prostriedku. Tieto prostriedky možno pripraviť spôsobmi, ktoré sú v odbore farmácie dobre známe a obsahujú najmenej jednu účinnú látku. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa vo všeobecnosti podávajú vo farmaceuticky účinnom množstve. Skutočne podané množstvo uvedených zlúčenín bude typicky určované lekárom podľa hľadiska patričných okolností, vrátane stavu, ktorý sa má liečiť, zvoleného spôsobu podávania, podávanej zlúčeniny, veku, hmotnosti a odozvy jednotlivého pacienta, úpornosti pacientových symptómov a podobne.

Uvedené farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu možno podávať rôznymi spôsobmi vrátane orálneho, transdermálneho, subkutánneho, intravenózneho, intramuskulárneho a intranazálneho podávania. V závislosti od zamýšľanej cesty dodania liečiva do organizmu sa zlúčeniny výhodne formulujú ako injekčné alebo orálne prostriedky. Prostriedky na orálne podávanie môžu mať formu tekutých roztokov alebo suspenzií, alebo ako prášky. Častejšie sa budú uvedené prostriedky ale podávať v jednotkových dávkach, aby sa uľahčilo presné dávkovanie. Výraz „jednotková dávková forma“ sa vzťahuje na fyzikálne diskkrétne množstvo, vhodné na jednotkové dávkovanie pre ľudské objekty a ďalšie cicavce, každá jednotka obsahuje vopred určené množstvo účinného materiálu vypočítané tak, aby sa vyvolal vyžadovaný terapeutický účinok, pričom je v spojení s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami. Typické jednotkové dávkové formy zahŕňajú ampulky alebo injekčné striekačky vopred plnené odmeraným množstvom tekutých prostriedkov, v prípade tuhých prostriedkov ďalej zahŕňajú napríklad tabletky, kapsuly a podobné. Sulfónamidová zlúčenina tvorí v týchto prostriedkoch minoritnú časť (od približne 0,1 do približne 50 % hmotnostných, výhodne od približne 1 do približne 40 % hmotnostných), pričom ostávajúci podiel tvoria nosiče, riedidlá a pomocné spracovateľské látky, ktoré pomáhajú vytvárať vyžadovanú dávkovú formu.

Tekuté formy, vhodné na orálne podávanie, môžu zahŕňať vhodné vodné alebo nevodné rozpúšťadla s tlmivými roztokmi, dispergátormi a dispenzátormi, farbivá, vonné látky a príchute a podobné. Tuhé formy môžu zahŕňať napríklad niektoré z nasledujúcich prísad alebo zlúčeniny s podobnými vlastnosťami: spojivo, ako je mikrokryštalická celulóza, guma tragant alebo želatína; pomocné látky, ako je škrob alebo laktóza, látky napomáhajúce rozpadu, ako je kyselina alginová, Primogel alebo kukuričný škrob; lubrikačné látky, ako

je stearan horečnatý; glidanty, ako je koloidný oxid kremičitý; sladidlá, ako je sacharóza alebo sacharín; alebo príchute, ako je mäťová alebo pomarančová príchúť, alebo metylsalicylát.

Injekčné prostriedky sú typicky založené na injekčných sterilných soľných alebo fosforečnanom tlmených soľných alebo iných injektovateľných nosičoch, ktoré sú v odbore známe. Už bolo uvedené, že sulfónamidová zlúčenina všeobecného vzorca (I) je vo farmaceutickom prostriedku zastúpená ako minoritná zložka, často v rozsahu medzi 0,05 a 10 % hmotnostných a zvyšok tvorí injekčný nosič a podobné látky.

Opísané zložky na orálne podávanie alebo injekčné prostriedky sú iba predstaviteľmi mnohých ďalších. Ďalšie materiály ako aj spracovateľské postupy a podobné sa uvádzajú v 8. časti 17. vydania Remington's Pharmaceutical Sciences, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania 1985, ktorá sa tu zahŕňa týmto odkazom. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno podávať tiež vo forme s riadeným uvoľňovaním účinnej látky alebo s nepretržitým uvoľňovaním z dávkových systémov. Opis predstaviteľov materiálov na riadené uvoľňovanie možno nájsť v tu zahrnutých materiáloch v Remington's Pharmaceutical Sciences.

Vynález sa ďalej objasňuje pomocou príkladov, ktoré ale neznamenajú obmedzenia rozsahu tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Protokol č. 1

Príklad 1

Príprava 4-chlór-*N*-[5-(piperazín-1-sulfonyl)tiofén-2-yl-metyl]benzamid (zlúčenina 1)

4-Chlór-*N*-tiofén-2-yl-metyl-benzamid (zlúčenina 1a)

Do roztoku 2-aminometyl-tiofénu (0,137 molu) a izo-Pr₂NRt (0,25 molu) v CH₂Cl₂ (200 ml) sa za miešania a pri teplote 0 °C pridá v priebehu 30 minút roztok 4-chlórbenzoylchloridu (0,114 molu) v 50 ml suchého CH₂Cl₂. Vytvorila sa biela tuhá látka a reakčná zmes sa nechala v priebehu hodiny zohriať na teplotu miestnosti. Zmes sa zriedila 200 ml dichlórmetánu, dva razy premyla roztokom HCl (c_{HCl} = 0,1 mol.dm⁻³) a sušila nad bezvodým síranom horečnatým. Odparením rozpúšťadla sa získalo 28 g (98 % teoretického výťažku) v nadpise uvedeného benzamidu vo forme bielej tuhej látky.

Teplota topenia produktu bola 153 až 154 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,9 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 3,77, 1,13 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 3,39, 5,27 Hz, 1H), 6,62 (široký d, 1H), 4,98 (d, J = 5,65 Hz, 2H).

5-([1-(4-Chlórphenyl)metanoyl]amino)metyl]tiofén-2-sulfonylchlorid (zlúčenina 1b)

Do roztoku zlúčeniny 1a (10 g, 40 mmolov) v CH₂Cl₂ (500 l) sa pri -70 °C po kvapkách pridávala kyselina chlór-sulfónová (20,1 ml, 198 mmolov) v CH₂Cl₂ (80 ml). Reakčná zmes sa potom nechala v priebehu 5 hodín zohriať na teplotu miestnosti. Potom sa naliala na ľad a rýchlo extrahovala dichlórmetánom. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparilo do sucha, čím sa získalo 8,8 g (63 % teoretického výťažku) vyžadovaného sulfonylchloridu 1b.

Teplota topenia produktu bola 133 až 135 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,21 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,67, 2H), 7,53 (d, J = 8,67, 2H), 6,91 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,77, 2H).

4-Chlór-*N*-[5-(piperazín-1-sulfonyl)-tiofén-2-yl-metyl]-benzamid (zlúčenina 1)

Roztok zlúčeniny 1b (1 g, 2,9 mmolu) v 0,5 ml DMF a 2 ml dichlórmetánu sa pomaly pridával pri 0 °C do roztoku piperazínu (985 mg, 11,4 mmolov) v dichlórmetáne (11 ml). Reakčná zmes sa miešala 2 hodiny a nechala sa zohriať na teplotu miestnosti. Potom sa premyla nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a sušila nad bezvodým síranom horečnatým. Po odparení rozpúšťadla sa izolovalo 1,76 g (62 % teoretického výťažku) zlúčeniny 1.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,38 (J = 5,27 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,67, 2H), 7,46 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 4,14 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,03 Hz, 2H), 2,66-2,84 (m, 8H).

Príklad 2

Príprava 4-chlór-*N*-[5-[4-(3-trifluórmetánsulfonyl)fenylamino]piperidín-1-sulfonyl]tiofén-2-ylmetyl]benzamid (zlúčenina 2)

Do roztoku 4-((3-trifluórmetánsulfonyl)-fenylamino)piperidínu (580 mg, 1,88 mmolu) a izo-Pr₂NEt (1,46 μl, 8,6 mmolu) sa za miešania pridala zlúčenina 1b (600 mg, 1,71 mmolu) v DMF/CH₂Cl₂ (1 : 3,15 ml). Po troch hodinách sa reakčná zmes premyla zriedeným roztokom HCl (c_{HCl} = 0,1 mol.dm⁻³) a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a sušila nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa potom od-

parilo a zvyšok sa filtroval cez silikagél s použitím cyklohexánu/octanu etylnatého ako elučného činidla. Zlúčenina 2 sa izolovala vo forme bielej tuhej látky (840 mg, 79 % teoretického výťažku).

Teplota topenia produktu bola 198 až 199 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,38 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6, 2H), 7,45-7,43 (m, 4H), 7,28 (d, J = 7,9, 1H), 7,06 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,00 (s široký, 1H), 3,71 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,32 (s, široký 1H), 2,62 (dd, J = 12,1 Hz, 2,26 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 13,56 Hz, 2H), 1,65-1,48 (m, 2H),.

M/Z APCI: 622,2 (M+1), 620,1 (M-1).

C₂₄H₂₃ClF₃N₃O₅S₃

10 vypočítané zloženie: 46,34 % C, 3,73 % H, 6,75 % N;

stanovené zloženie: 46,05 % C, 3,84 % H, 6,69 % N.

Zlúčeninu možno voliteľne syntetizovať technikou súbežných roztokových fáz (parallel solution phase approach). V 4 ml Alltech® skúmavke sa pretrepával 1 ekvivalent amínu s polymérne viazaným NMM (4 ekvivalenty) v 1,2 ml CH₂Cl₂/DMF. Po 15 minútach sa pridal 1 ml zásobného roztoku zlúčeniny 1b v CH₂Cl₂/DMF (1,2 ekvivalentu) a reakčná zmes sa miešala pretrepávaním. Po troch hodinách sa pridala Mer-ryfieldova živica (0,4 ekvivalentu) a reakčná zmes sa nechala pretrepávať cez noc. Potom sa roztok filtroval, živica sa tri razy premyla dichlórmetánom a rozpúšťadlá sa odparili pri stredných teplotách vo vákuovej odstredivke (1 hodinu) typu Savant Vac® Plus.

20 Uvedeným spôsobom súbežných fáz podľa uvedeného príkladu sa pripravili nasledujúce zlúčeniny (v nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté údaje HPLC a údaje z hmotnostnej spektroskopie uvedených príkladov *,**):

* podmienky HPLC: C8 symetria a) MeCN, 0,09 % TFA, 0 až 100 % hmotnostných (10 min.); b) MeCN, 0,09 % TFA, 0 až 100 % (20 min.); c) MeCN, 0,09 % TFA, 0 až 100 % (30 min.).

** Hmotnostné spektrum APCI.

Č. pr.	Názov zlúčeniny	Rt HPLC	Čistota	Gradient HPLC	Hmotnosť (M+1)	Hmotnosť M
3	4-chlór-N-({5-[(4-pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	17,87	97	e	c	477
4	4-chlór-N-({5-[(4-(4-fluórbenzoyl)-piperidín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	15,53	96,2	b		
5	4-chlór-N-({5-[(4-(4-(trifluórmetyl)-fenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	15,82	93	b	545	543
6	4-chlór-N-({5-[(4-(2-nitrofenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	14,43	99	b	521	519
7	4-chlór-N-({5-[(4-(4-nitrofenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	13,99	93,3	b	522	520
8	4-chlór-N-({5-[(4-(2-furoyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	11,76	82	b	494	492
9	4-chlór-N-({5-[(4-(4-hydroxyfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	11,98	78	b	492	490
10	4-chlór-N-({5-[(4-(2-oxo-2-pyrolidín-1-yletyl)-piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	11,05	90	b	511	509
11	4-chlór-N-({5-[(4-(2-morfolín-4-yl-2-oxoetyl)-piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	10,44	89	b	527	525
12	4-chlór-N-({5-[(4-(pyridín-4-ylmetyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	11,62	89	b	491	489
13	4-chlór-N-({5-[(4-(2-tién-2-yletyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	14,58	90	b	510	508
14	4-chlór-N-({5-[(4-(3,5-dimetoxyfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	14,04	93	b	536	534
15	4-chlór-N-({5-[(4-(cyklohexylmetyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	17,27	88	b	496	494
16	4-chlór-N-({5-[(4-(2-metoxyfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl)-benzamid	14,59	88	b	506	504
17	N-({5-[(4-benzylpiperazín-1-yl)-sulfonyl]-tién-2-yl}-metyl)-4-chlórbenzamid	14,75	82	b	490	488

SK 287058 B6

18	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(2-fenyletyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	10,27	93	b	504	502
19	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(4-fluórbenzyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	14,82	91	b	508	506
20	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(2-kyanofenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	14,14	87	b	501	499
21	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(4-chlór-3-(trifluórmetyl)fenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	16,49	94	b	578,5	576,5
22	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(3-piperidín-1-ylpropyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,87	95	b	525	523
23	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(4-chlór-2-nitrofenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	15,38	99	b	555,5	553,4
24	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(6-metylpyridín-2-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	9,3	91	b	491	489
25	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidín-1-yl)-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	12,84	94	b	491	489
26	<i>N</i> -[5-([4-(4-benzoylpiperidín-1-yl)-sulfonyl)tién-2-yl]-metyl]-4-chlórbenzamid	14,35	90	b	503	501
27	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(2-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	12,22	93	b	531	529
28	<i>N</i> -[5-([4-(4-benzylpiperidín-1-yl)-sulfonyl)tién-2-yl]-metyl]-4-chlórbenzamid	16,03	93	b	489	487
29	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)sulfonyl)tién-2-yl)metyl]benzamid	13,14	89	b	545	543
30	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(2-(metylanilino)-2-oxoetyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	9,86	97	b	547	545
31	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(4-[hydroxy(difenyl)metyl]piperidín-1-yl)-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	15,36	96	b	581	579
32	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(3-kyanopyrazín-2-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	13,06	86	b	503	501
33	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(5-nitropyridín-2-yl)piperazín-1-yl)-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	13,76	76	b	522	520
34	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	16,32	90	b	579,5	577,6
35	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)-piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	14,88	80	b	545	543
36	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(3-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)-piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	14,63	95	b	545	543
37	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	14,72	95	b	539	537
38	metyl 5-[4-([5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino)metyl]-tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl]-7-(trifluórmetyl)-tieno[3.2- <i>b</i>]pyridín-3-karboxylát	16,13	93	b	659	657
39	etyl 2-[4-([5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino)metyl]-tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl]-5-kyano-6-metyl-nikotinát	14,97	89	b	588	586
40	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(5-kyano-4,6-bis(dimetylamino)-pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	12,79	85	b	588	586
41	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(6-metyl-2-(trifluórmetyl)chinolín-4-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	15,88	96	b	609	607
42	<i>terc</i> -butyl-4-[5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino)metyl]-	14,04	94	b	500	498

	tyl}-tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-karboxylát					
43	kyselina 2-{4-[(5-{[(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}-tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl}-8-etyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylová	12,9	73	b	617	615
44	kyselina 7-{4-[(5-{[(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}-tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl}-1-etyl-6-fluór-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naftyridín-3-karboxylová	13,05	87	b	634	632
45	kyselina 7-{4-[(5-{[(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}-tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl}-1-etyl-6-fluór-4-oxo-1,4-dihydrochinolín-3-karboxylová	13,1	96	b	633	631
46	4-chlór-N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-2-ylkarbonyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-benzamid	13,5	95	b	562	560
47	4-chlór-N-[(5-{[4-[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	10,65	93	b	516	514
48	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	10,61	97	b	518	516
49	4-chlór-N-[(5-{[4-(3,4,5-trimetoxyfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	13,16	90	b	566	564
50	N-[(5-{[4-(4-terc-butylbenzyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	11,81	95	b	546	544
51	4-chlór-N-[(5-{[4-(4-fluórfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	14,93	90	b	494	492
52	4-chlór-N-[(5-{[4-(2-hydroxyfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	12,1	93	b	492	490
53	4-chlór-N-[(5-{[4-(4-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl]-piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	14,42	91	b	545	543
54	4-chlór-N-[(5-{[4-(5-kyanopyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	13,15	94	b	502	500
55	terc-butyl-1-[(5-{[(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}-tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-ylkarbamát	13,77	98	b	514	512
56	4-chlór-N-[(5-{[4-(4-fenylpiperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	14,18	94	b	476	474
57	4-chlór-N-[(5-{[4-(piperidín-1-ylsulfonyl)tién-2-yl]metyl]-benzamid	13,13	96	b	399	397
58	4-chlór-N-[(5-{[4-(1-naftyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	16,38	75	b	526	524
59	4-chlór-N-[(5-{[4-(3,4-dichlórfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	16,48	81	b	545	543
60	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-(trifluórmetyl)fenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	15,86	93	b	544	542
61	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-hydroxy-4-(trifluórmetyl)fenyl]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	14,79	95	b	559	557
62	4-chlór-N-[(5-{[4-(2-metylfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	15,64	79	b	490	488
63	N-[(5-{[(1R,4R)-5-benzyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-hept-2-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	9,51	97	b	502	500
64	N-[(5-{[4-(benzyloxy)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	15,08	93	b	505	503
65	4-chlór-N-[(5-{[4-(2-chlórdibenzo[b,f][1.4]oxazepín-11-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	12,86	94	b	627,5	625,6
66	N-(4-chlórfenyl)-2-(5-{[4-(2-oxo-2,3-dihydro-	12,76	84	b	531	529

SK 287058 B6

	-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)piperidin-1-ylsulfonyl}-acetamid					
67	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl}metyl)-benzamid	10,35	95	b	415	413
68	<i>N</i> -[{5-[(4-(4-acetylphenyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl}metyl]-4-chlór-benzamid	13,15	96	b	518	516
69	4-chlór- <i>N</i> -[{5-[(4-(3,5-dichlóropyridín-4-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]benzamid	13,89	92	b	546	544
70	4-chlór- <i>N</i> -[{5-[(4-(3-metoxifyfenyl)piperazin-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl]benzamid	14,24	89	b	506	504
71	<i>N</i> -({5-[(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlór-benzamid	13,72	92	b	505	503
72	<i>N</i> -[{5-({4-[(2- <i>terc</i> -butyl-1 <i>H</i> -indol-5-yl)amino]-piperidin-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl}metyl]-4-chlór-benzamid	11,55	97	b	585	583
73	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-[(fenylacetyl)amino]piperidin-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl}metyl]-benzamid	12,61	88	b	532	530
74	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-(tetrahydrofurán-2-ylkarbonyl)-piperazin-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl}metyl]-benzamid	10,87	94	b	498	496
75	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-(6-chlóropyridín-2-yl)piperazin-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl}metyl]-benzamid	14,93	95	b	511	509
76	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-(4-chlórfenyl)piperazin-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid	15,49	91	b	510	508
77	<i>N</i> -[{5-({4-(2 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-2-yl)piperidin-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl}metyl]-4-chlórbenzamid	6,57	89	a	516	514
78	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-(4-chlórbenzoyl)piperidin-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid	6,99	92,1	b	537	535
79	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-fenoxypiperidin-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl}metyl)-benzamid	6,81	72	a	491	489
80	<i>N</i> -[{5-({4-[benzyl(metyl)amino]piperidin-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-4-chlórbenzamid	4,93	93,3	a	518	516
81	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-[3-(2,4-dichlórfenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl]piperidin-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl}metyl]-benzamid	6,89	92,6	a	609	607
82	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-(5-tién-2-yl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl}metyl]-benzamid	5,93	93,8	a	547	545
83	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-(2,3,4,5,6-pentametylbenzoyl)-piperidin-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl}metyl]-benzamid	7,48	90,6	a	573	571
84	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-(fenylacetyl)-1,4-diazepan-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid	5,83	94,5	a	532	530
85	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-[5-(4-metoxifyfenyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl]piperidin-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl}metyl]-benzamid	5,72	92,7	a	571	499
86	<i>N</i> -({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-4-chlór-benzamid	4,84	91	a	490	488
87	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-(3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-piperazin-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl}metyl]-benzamid	6,76	98,7	a	560	558
88	4-chlór- <i>N</i> -[{5-({4-(2-fenyletyl)-piperidin-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid	7,62	99	a	503	501
89	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-heptylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl}metyl)-4-chlór-benzamid	5,29	99,1	a	498	496
90	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-oktylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl}metyl)-4-chlór-benzamid	5,59	97,8	a	512	510

Příklad 91

Príprava *N*-[5-([4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid (zlúčenina 91)

4-(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)-piperidíniumtrifluóracetát (zlúčenina 91a)

Do roztoku boc-4-hydroxy-piperidínu (2101 mg, 1 mmol), benzotriazolu (238 mg, 2 mmoly) a trifenylfosfinu (523 mg, 2 mmoly) v 15 ml THF sa pridal roztok dietylazodikarboxylátu (326 µl, 2 mmoly) v 10 ml THF. Žltý roztok sa miešal cez noc, rozpúšťadlo sa potom odparilo do sucha a surový zvyšok sa spracoval na géli kyseliny kremičitej (elučné činidlo AcOEt/cyklohexán 7 : 3). Izolovali sa podiely, ktoré obsahovali 1- a 2- regioizoméry.

Podiel 1 obsahujúci 2-benzotriazol-piperidínový izomér (250 mg, 82 % teoretického výťažku):

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,84 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 4,90 (kvint., J = 6,8 Hz), 4,20 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,68 (s, 9H),

M/Z APCI: 303,2 (M+1), 247 (M-izobutyl + 1), 203 (M-Boc + 1).

Podiel 2 obsahujúci 1-benzotriazol-piperidínový izomér (50 mg, 16 % teoretického výťažku):

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,3 Hz), 7,42 (t, J = 8,3 Hz), 5,25 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,55-2,25 (m, 4H), 1,66 (s, 9H).

M/Z APCI: 303,2 (M+1), 247 (M-izobutyl + 1), 203 (M-Boc + 1).

Podiel 1 (250 mg, 0,82 molu) sa rozpustil v 5 ml CH₂Cl₂. Po kvapkách sa pridal 1 ml TFA a roztok sa 3 hodiny miešal. Potom sa rozpúšťadlá odparili do sucha a olejovitý zvyšok sa vyzrážal dietyléterom, čím sa získalo 240 mg (95 % teoretického výťažku) zlúčeniny 91a.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,10 (široký m, 1H), 8,72 (široký m, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,3 Hz, 7,40 (t, J = 8,3 Hz), 5,25 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,55-2,25 (m, 4H).

M/Z APCI: 203,2 (M+1).

N-[5-([4-(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlór-benzamid (zlúčenina 91)

Zlúčenina 91 sa syntetizovala podľa protokolu syntézy zlúčeniny 2. Po čistení rýchlou chromatografiou sa hlavná frakcia rekryštalizovala z prostredia CH₂Cl₂/cyklohexánu. Izoláciou sa získalo 3,1 g (71 % teoretického výťažku) produktu s teplotou topenia 174 až 175 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,52 (t, J = 3,77 Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,80-2,64 (m, 2H), 2,34-2,17 (m, 4H).

M/Z APCI: 516,2 (M+1), 514,1 (M-1).

C₂₃H₂₂ClN₅O₃S₂

vypočítané zloženie: 53,53 % C, 4,30 % H, 13,57 % N;

stanovené zloženie: 52,74 % C, 4,29 % H, 13,26 % N.

Zlúčenina 91 sa môže voliteľne syntetizovať spôsobom súbežných roztokových fáz podľa protokolu, použitého pre zlúčeninu 2.

Ďalej uvedené zlúčeniny sa pripravili súbežným spôsobom syntézy podľa uvedených príkladov. Nasledujúca tabuľka obsahuje údaje z HPLC a z hmotnostnej spektroskopie uvedených príkladov.

Č. pr.	Názov zlúčeniny	Rt HPLC	Čistota	Gradient HPLC	Hmotnosť (M+1)	Hmotnosť M
92	2-(5-([4-(1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)- <i>N</i> -(4-chlórphenyl)acetamid	6,37	91	a	516	514
93	kyselina 2-{1-[(5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)-tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-2 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-5-karboxylová	5,62	100	a		
94	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(5-chlór-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,46	99	a	550	548
95	metyl-1-{1-[(5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-5-karboxylát	6,19	83,7	a	574	572
96	metyl-1-{1-[(5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-karboxylát	6,018	90,5	a	574	572
97	metyl 2-{1-[(5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)-	6,51	94,5	a	574	572

	tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazol-5-karboxylát					
98	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(6-chlór-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,53	96	a	550	548
99	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(5-(trifluórmetyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,85	94,3	a	584	582
100	<i>N</i> -[5-([4-(7-aza-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,5	97,6	a	0	514
101	kyselina 1-[1-([5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)-tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-5-karboxylová	5,46	95,5	a	0	0
102	kyselina 1-[1-([5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)-tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-karboxylová	5,36	97,9	a	0	0
103	<i>N</i> -[5-([4-(2-amino-9 <i>H</i> -purín-9-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,07	94,6	a	532	530
104	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(9 <i>H</i> -purín-9-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,67	98,4	a	517	515
105	<i>N</i> -[5-([4-(6-amino-9 <i>H</i> -purín-9-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,15	91,7	a	532	520
106	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(6-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,31	67	a	0	558
107	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,46	86,6	a	560	558
108	4-chlór- <i>N</i> -[5-([4-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,77	96,8	a	466	464
109	<i>N</i> -[5-([4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,43	99	a	515	513

Príklad 110

Príprava 4-chlór-*N*-[5-([4-[3-propylanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid (zlučenina 110)

5 Trifluóracetátová soľ 4-(3-propylanilino)piperidínu (zlučenina 110b)

Reakčná zmes boc-piperidín-4-ónu (2,5 g, 12,5 mmolov), hydrochloridu 3-propylanilínu (2,15 g, 12,5 mmolov) a 2,1 ml DIEA v 15 ml DCE sa hodinu miešala. Do tohto roztoku sa potom pridal roztok kyseliny octovej (750 µl, 12,5 mmolov) a triacetoxibórhydridu sodného (3,72 g, 17,6 mmolov) a roztok sa v ochranej atmosfére Ar miešal cez noc. Reakčná zmes sa potom zriedila dietyléterom a 12 ml roztoku NaOH ($C_{NaOH} = 2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) sa upravilo pH na hodnotu 9 až 10. Organická fáza sa dva razy premyla roztokom soli a sušila nad bezvodým síranom horečnatým. Surový produkt sa čistil rýchlou chromatografiou na géli kyseliny kremičitej s použitím zmesi éteru/EtOAc 7 : 3 ako elučného činidla. Izolovalo sa 3,7 g (94 % teoretického výťažku) zlučeniny 110a vo forme bezfarebnej tuhej látky.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 6,93 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,31-6,39 (m, 3H), 5,31 (d, *J* = 8,2, 1H), 3,84 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,39 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,84 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,20 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

M/Z ESI: 319,2 (M+1).

Zlučenina 110a (1,5 g, 4,71 mmol) sa rozpustila v 20 ml dichlórmetánu, po kvapkách sa pridalo 5 ml TFA a roztok sa tri hodiny miešal. Potom sa rozpúšťadlá odparili do sucha a olejovitý zvyšok sa zrážal dietyléterom, čím sa získalo 1,45 g (92 % teoretického výťažku) zlučeniny 110b.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,59 (m, 2H), 7,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,44-6,50 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,00 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,57-1,47 (m, 4H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

M/Z ESI: 219,2 (M+1).

25

4-Chlór-*N*-[5-([4-[3-propylanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl)tién-2-yl)metyl]benzamid (zlučenina 110)

Zlúčenina 110 sa syntetizovala podľa protokolu, uvedeného na syntézu zlúčeniny 2. Po čistení rýchlou chromatografiou sa hlavné podiely rekryštalizovali z prostredia dichlórmetánu/cyklohexánu. Izolovalo sa 430 mg (56 % teoretického výťažku) produktu s teplotou topenia 169 až 170 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,49-6,42 (m, 3H), 5,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,55 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,97 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,56-1,37 (m, 4H), 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

M/Z APCI: 532,2 (M+1), 530,1 (M-1).

C₂₆H₃₀ClN₃O₃S₂

vypočítané zloženie: 58,70 % C, 5,68 % H, 7,90 % N;

stanovené zloženie: 58,55 % C, 5,67 % H, 7,93 % N.

Zlúčeninu 110 možno voliteľne syntetizovať spôsobom súbežných roztokových fáz:

v 4 ml Alltech® skúmavke sa pretrepával 1 ekvivalent trifluóracetátovej soli piperidínu s polymérne viazaným NMM (4 ekvivalenty) v 1,2 ml CH₂Cl₂/DMF. Po 15 minútach sa pridal 1 ml zásobného roztoku zlúčeniny 1b v CH₂Cl₂/DMF (1,2 ekvivalentu) a reakčná zmes sa miešala pretrepávaním. Po troch hodinách sa pridal aminometyl-Merryfieldova živica (0,4 ekvivalentu) a reakčná zmes sa nechala pretrepávať cez noc. Prípadne prítomný ostávajúci amín sa odstránil polymérne viazaným izokyanátom (0,2 ekvivalentu). Zmes sa opäť pretrepávala (hodinu). Potom sa roztok filtroval, živica sa tri razy premyla dichlórmetánom a rozpúšťadlá sa odparili pri miernej teplote vo vákuovej odstredivke (1 hodinu) typu Savant Vac® Plus.

Uvedeným spôsobom súbežných fáz podľa uvedeného príkladu sa pripravili nasledujúce zlúčeniny; v nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté údaje HPLC a údaje z hmotnostnej spektroskopie uvedených príkladov:

Č. pr.	Názov zlúčeniny	Rt HPLC	Čistota	Gradient HPLC	Hmotnosť (M+1)	Hmotnosť M
111	4-chlór-N-([5-([4-[3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,4	96	a	558	556
112	4-chlór-N-([5-([4-[3-(dimetylamino)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,86	94,8	a	533	531
113	metyl-3-([1-([5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)-tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl)amino]-benzoát	6,33	96,6	a	548	546
114	4-chlór-N-([5-([4-[3-(metylsulfanyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,07	97,4	a	536	534
115	4-chlór-N-([5-([4-[3-nitroanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid	6,93	88,3	a	535	533
116	4-chlór-N-([5-([4-(2-metoxyanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,12	96,2	a	520	518
117	3-([1-([5-([4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)-tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl)amino]-benzamid	4,52	69	a	533	531
118	4-chlór-N-([5-([4-[2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,7	97,5	a	558	556
119	4-chlór-N-([5-([4-[2-nitro-4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]-anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,55	84,8	a	667	665
120	4-chlór-N-([5-([4-(4-chlóranilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid	6,6	86,2	a	524	522
121	4-chlór-N-([5-([4-[4-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,45	96,8	a	558	556
122	4-chlór-N-([5-([4-[4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]-anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,3	95,5	a	622	620
123	4-chlór-N-([5-([4-[2-nitroanilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid	7,13	92,8	a	535	533
124	N-([5-([4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,9	74	a	533	531
125	4-chlór-N-([5-([4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-4-	6,2	94,2	a	594	0

SK 287058 B6

	-chlór-benzamid					
126	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-chlóranilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	6,68	97,8	a	535	533
127	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-chlóranilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,06	93,9	a	524	522
128	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-metoxyanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,4	92	a	519	517
129	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	6,06	91,7	a	568	566
130	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-[amino(imino)metyl]anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,3	91,4	a	532	530
131	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-[(2-hydroxyetyl)sulfonyl]-anilino)-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,16	92,3	a	598	596
132	<i>N</i> -[(5-{[4-(2-aminoanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,63	78	a	506	504
133	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-hydroxyanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,47	94,3	a	506	504
134	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,3	86,8	a	506	504
135	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-[(trifluórmetyl)sulfanyl]-anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,1	89,1	a	590	588
136	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-toluidino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,73	85,3	a	504	502
137	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl]amino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,58	99	a	593	591
138	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino)-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,68	86,5	a	557	555
139	<i>N</i> -[(5-{[4-(3- <i>tert</i> -butylanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	5,77	98	a	546	544
140	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,42	96,1	a	532	530
141	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzotién-5-yl)amino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,47	95	a	580	578
142	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indén-5-yl-amino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,15	97,4	a	530	528
143	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,49	98,7	a	532	530
144	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-nitropyridín-2-yl)amino]-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,62	99,3	a	537	535
145	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-aminopyridín-2-yl)amino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,37	96,1	a	506	504
146	<i>N</i> -[(5-{[4-(1,1'-bifenyl)-3-ylamino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	6,25	92,4	a	566	564
147	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid	7,29	96,1	a	589	587
148	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(pyrimidín-2-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,55	97,7	a	492	490
149	4-chlór- <i>N</i> -[(5-{[4-(4-(morfolín-4-sulfonyl)anilino)-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,2	96,2	a	639	637

150	4-chlór- <i>N</i> -({5-([4-(trifluórmetyl)pyrimidin-2-yl]-amino)piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)-metyl)-benzamid	6,06	94,2	a	560	558
151	4-chlór- <i>N</i> -([5-([4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)-piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,01	85,2	a	588	586
152	<i>N</i> -([5-([4-(3-(butylamino)sulfonyl)anilino]-piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl)-4-chlórbenzamid	6,05	99,7	a	626	624
153	4-chlór- <i>N</i> -([5-([4-(3-etylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,86	98,4	a	518	516
154	4-chlór- <i>N</i> -([5-([4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,36	86,9	a	544	542
155	<i>N</i> -([5-([4-(3-(aminosulfonyl)anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl)-4-chlórbenzamid	5,57	98,9	a	0	566
156	4-chlór- <i>N</i> -([5-([4-(chinolín-5-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,57	95,8	a	541	539
157	4-chlór- <i>N</i> -([5-([4-(chinolín-8-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,65	97	a	541	539

Príklad 158

Príprava 4-chlór-*N*-([5-([4-(3-propylfenoxy)piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid (zlúčenina 158)

5 4-(3-Propylfenoxy)piperidínium trifluóracetát (zlúčenina 158a)

Do roztoku boc-4-hydroxy-piperidínu (1 g, 4,97 mmolov), 3-propylfenolu (677 mg, 4,97 mmolov) a tri-fenylfosfinu (1,304 g, 4,97 mmolov) v 30 ml THF sa pridal roztok dietylazodikarboxylátu (866 mg, 4,97 mmolov) v 10 ml THF. Žltý roztok sa miešal cez noc. Rozpúšťadlo sa potom odparilo do sucha a surový zvyšok sa eluoval na géli kyseliny kremičitej s použitím octanu etylnatého/cyklohexánu ako elučného činidla.

10 Získalo sa 880 mg (56 % teoretického výťažku) čistej zlúčeniny 158a.

Zlúčenina 158a sa rozpustila v 10 ml dichlórmetánu a pridali sa 2 ml TFA. Po troch hodinách sa reakčná zmes odparila do sucha a olejovitý zvyšok sa vyzrážal dietyléterom, čím sa získalo 800 mg (92 % teoretického výťažku) čistej TFA soli 158a.

15 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,42 (široký m, 2H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,65 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 3,20-2,80 (široký m, 4H), 2,46 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,74 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

4-Chlór-*N*-([5-([4-(3-propylfenoxy)piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid (zlúčenina 158)

20 Zlúčenina 158 sa syntetizovala podľa protokolu uvedeného na prípravu zlúčeniny 2. Po čistení rýchlou chromatografiou sa hlavné frakcie rekryštalizovali z prostredia dichlórmetánu/cyklohexánu. Izolovalo sa 24 mg (88 % teoretického výťažku) produktu.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,38 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85-6,66 (m, 3H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,87 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,56-1,37 (m, 4H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

25 M/Z APCI: 533,2 (M+1), 531,1 (M-1).

Protokol č. 2

Príklad 159

30 Príprava 4-chlór-*N*-([5-([4-((2*E*)-3-fenylprop-2-enoyl)piperazín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]benzamid (zlúčenina 159)

Do roztoku zlúčeniny 1 (36 mg, 0,09 mmol) a izo-Pr₂NEt (32 μl, 0,189 mmol) v CHCl₃ (2 ml) sa za miešania pridal [(2*E*)-3-fenylprop-2-enoyl]chlorid (15 mg, 0,09 mmol). Po 4 hodinách sa reakčná zmes premyla zriedenou kyselinou chlorovodíkovou (C_{HCl} = 1 mol.dm⁻³) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušila nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa filtroval gélom kyseliny kremičitej a eluoval AcEOT s 1 % MeOH, čím sa získala zlúčenina 159 vo forme bielej tuhej látky (10 mg, 20 % teoretického výťažku).

M/Z APCI: 531,2 (M+1), 529,1 (M-1). Analytická HPLC: rt = 6,18 min. (spôsob a).

Uvedeným spôsobom súbežných fáz podľa uvedeného príkladu sa pripravili nasledujúce zlúčeniny; v nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté údaje HPLC a údaje z hmotnostnej spektroskopie uvedených príkladov:

Č. pr.	Názov zlúčeniny	Rt HPLC	Čistota	Gradient HPLC	Hmotnosť (M+1)	Hmotnosť M
160	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-nitrobenzoyl}piperazín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benzamid	12,75	96	b	549	547
161	<i>N</i> -({5-[(4-benzoylpiperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-4-chlórbenzamid		85	b	504	502
162	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(trifluórmetyl)benzoyl}piperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benzamid		98	b	572	570
163	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(dimethylamino)benzoyl}piperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benzamid		93	b	547	545
164	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(2-fluórbenzoyl)piperazín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid		98	b	522	520
165	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(2,6-difluórbenzoyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid		96	b	540	538
166	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(3-fluórbenzoyl)piperazín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid		93	b	522	520
167	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(2-naftoyl)piperazín-1-yl)-sulfonyl]-tién-2-yl}metyl)-benzamid	13,6	90	b	554	552
168	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(1-naftoyl)piperazín-1-yl)-sulfonyl]-tién-2-yl}metyl)-benzamid	13,44	93	b	554	552
169	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(2-nitrobenzoyl)piperazín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid	12,26	87	b	549	547
170	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(pyridín-3-ylkarbonyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid	9,17	84	b	505	503
171	<i>N</i> -({5-[(4-{2,1,3-benzoxadiazol-5-ylkarbonyl}piperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-4-chlórbenzamid	12,75	99	b	546	544
172	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(2,4-difluorobenzoyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid	12,84	90	b	540	538
173	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(2,4,6-trifluorobenzoyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid	13,06	89	b	558	556
174	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(2,6-dichlórbenzoyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid	13,19	95	b	574	572
175	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-heptanoylpiperazín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid	6,35	99,4	a	512	510
176	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-(chinolín-8-sulfonyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid	5,86	93,6	a	591	589

5 Protokol č. 3

Príklad 177

Príprava 4-nitro-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benzamid (zlúčenina 177)

{[(3-Nitrobenzoyl)amino]metyl}tiofén-2-sulfonylchlorid (zlúčenina 177a)

- 10 Do roztoku 2-aminometyltiofénu (10,6 m, 103 mmolov) a pyridínu (9,1 ml, 104 mmolov) v 100 ml chloroformu sa pri 0 °C pridal roztok 3-nitrobenzoylchloridu (19,2 g, 103 mmolov) v dichlórmetáne. Reakčná zmes sa potom v priebehu hodiny nechala zahriať na teplotu miestnosti a následne sa pri tejto teplote 3 hodiny miešala. Na vyzrážanie 3-nitro-*N*-(tién-2-ylmetyl)-benzamid (10,1 g) sa pridala voda. Tuhý podiel sa od-filtroval a premyl vodou. Organická vrstva sa premyla roztokom soli, sušila nad MgSO₄ a odparila do sucha,
- 15 čím sa získal ďalší podiel 3-nitro-*N*-(tién-2-ylmetyl)-benzamid (15,2 g). Celkový výtťažok produktu bol 25,3 g (99,9 % teoretického výtťažku). 3-Nitro-*N*-(tién-2-ylmetyl)-benzamid sa použil v nasledujúcom reakč-nom kroku bez ďalšieho čistenia.

- Kyselina chlór-sulfónová (5,62 ml, 84 mmolov) sa rozpustila v 20 ml dichlórmetánu a za intenzívneho miešania sa pridala do roztoku 3-nitro-*N*-(tién-2-ylmetyl)-benzamid (11,0 g, 42 mmolov) v 100 ml dichlór-metánu. Vytvorila sa gumovitá látka a reakčná zmes sa 3 hodiny miešala. Reakcia sa zastavila pomocou ľa-du, pridal sa ľadom vychladený roztok hydrogenuhlčitanu sodného, až sa dosiahlo pH 8,5. Vodná vrstva sa dva razy premyla dichlórmetánom. Do vodnej vrstvy sa pridal tetrabutylamóniumhydroxid (40%-ný vo vode)
- 20

(32 ml, 50 mmolov), čím sa vyzrážala tuhá látka. Precipitát sa extrahoval do dichlórmetánu a vodná vrstva sa ešte dva razy premyla dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým a odparili do sucha, čím sa získal tetrabutylamónium 5-[[[(3-nitrobenzoyl)amino] metyl] tiofén-2-sulfonát (24 g, (97 % teoretického výťažku).

5 Podľa spektra NMR išlo o čistú zlúčeninu, ktorá sa použila v nasledujúcom chloračnom kroku.

Do roztoku tetrabutylamónium 5-[[[(3-nitrobenzoyl)amino] metyl] tiofén-2-sulfonátu (2,0 g, 3,4 mmolu) v 50 ml dichlórmetánu sa pridal trifosgén (800 mg, 2,7 mmolu, 2,3 ekvivalentu), rozpustený v 10 ml dichlórmetánu. Do reakčnej zmesi sa v priebehu 10 minút po kvapkách pridal DMF (0,1 ml, 1,4 mmolu), pričom sa pozoroval únik plynu. Unikajúci plyn sa zachytával na výstupe z reakčnej nádoby v zriedenom roztoku hydroxidu sodného ($C_{NaOH} = 2 \text{ mol.dm}^{-3}$). Reakčná zmes sa 3 hodiny miešala a surový produkt sa priamo filtroval gélom kyseliny kremičitej s použitím elučného činidla EtOAc/hexán 1 : 2. Izoloval sa tuhý oranžový produkt, ktorý sa rekrystalizoval z prostredia cyklohexánu/ CH_2Cl_2 . Získala sa zlúčenina 177a (730 mg, 60 % teoretického výťažku) vo forme bezfarebných ihličiek.

15 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,83 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,05 (t, J = 3,8 Hz, 1H).

4-Nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)-benzamid (zlúčenina 177)

20 Suspenzia sulfonylchloridu 177a (573 mg, 1,58 mmolu), 4-(3-trifluórmetyl-sulfonyl)fenylamino)piperidínu (490 mg, 1,58 mmolu) a Et_3N (330 μ l, 2,38 mmolu) v dichlórmetáne (30 ml) sa 3 hodiny miešala pri 23 °C, kým sa suspenzia nepremenila na čirý roztok. Štandardným spracovaním (HCl ($C_{HCl} = 1 \text{ mol.dm}^{-3}$); roztok soli; síran horečnatý) sa získal surový produkt vo forme žltej peny. Pena sa rozpustila v DMSO (1 ml) a CH_3CN (3 ml) a roztok sa nastriekol na preparatívnu HPLC s reverznou fázou (C8, gradient $H_2O : CH_3CN$ 60 : 40 $\rightarrow$ 0 : 100 v priebehu 40 minút, rt = 20 minút). Vhodné frakcie sa sušili vymrazovaním, čím sa získalo 25 667 mg (67 % teoretického výťažku) v nadpise uvedeného sulfónamidu vo forme svetložltého prášku.

1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 9,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,72 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 3H), 6,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,57-3,42 (široký d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,52-3,33 (m, 1H), 2,62 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 2,00-1,90 (široký d, J = 10,6 Hz), 1,43 (kvd, J $\approx$ 10,2, 3 Hz, 2H).

30 ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$): δ 164,66 (s, C=O), 150,51 (s), 149,32 (s), 148,20 (s), 135,30 (s), 134,22 (s), 134,11 (d), 132,98 (d), 131,49 (d), 130,67 (d), 130,44 (s), 127,00 (d), 126,60 (d), 122,38 (d), 120,41(d), 119,81 (q, J = 326 Hz, CF_3), 116,72 (d), 112,79 (d), 47,43 (d), 45,15 (t), 38,58 (t), 30,66 (t).

M/Z APCI = 633 (M+1), 631 (M-1).

35 Analytická HPLC, rt = 6,41 min. (spôsob a).

$C_{24}H_{23}F_3N_4O_7S_3$

vypočítané zloženie: 45,56 % C, 3,66 % H, 8,86 % N;

stanovené zloženie: 45,30 % C, 3,73 % H, 8,85 % N.

40 V opísanom postupe sa pôvodne použitý 3-nitrobenzoylchlorid môže nahradiť inými acylačnými činidlami, ktoré zahŕňajú (ale neobmedzujú sa iba na:) 4-nitrobenzoyl, 4-chlórbenzoylchlorid, 3-metoxybenzoylchlorid, anhydrid kyseliny trifluóroctovej.

Uvedeným spôsobom súbežných fáz sa podľa uvedeného príkladu pripravili nasledujúce zlúčeniny; v nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté údaje HPLC a údaje z hmotnostnej spektroskopie uvedených príkladov:

Č. pr.	Názov zlúčeniny	Rt HPLC	Čistota	Gradient HPLC	Hmotnosť (M+1)	Hmotnosť M
178	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,62	63,1	a	527	525
179	4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid	6,77	87,3	a	633	631
180	N-[(5-{[4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	6,3	92,7	a	550	548
181	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	5,6	77,3	a	527	525
182	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,62	63,1	a	527	525
183	4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-	6,77	87,3	a	633	631

SK 287058 B6

	benzamid					
184	<i>N</i> -[(5-{[4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	6,3	92,7	a	550	548
185	<i>N</i> -[(5-{[4-(1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	5,6	77,3	a	527	525
186	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-metoxyanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,86	88,3	a	533	531
187	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	7,03	91	a	568	566
188	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-(dimetylamino)anilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]3-nitrobenzamid	4,2	97,5	a	544	542
189	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	5,71	91,4	a	579	0
190	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	5,64	92,2	a	547	0
191	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,32	63	a	580	0
192	metyl 3-{[1-(5-{[3-nitrobenzoyl]amino)metyl]tién-2-yl}sulfonyl)piperidín-4-yl]amino}benzoát	5,89	88,3	a	559	557
193	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	4,44	65,2	a	0	542
194	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-nitroanilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,53	88,4	a	546	544
195	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-metoxyanilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,71	86,1	a	532	530
196	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	7,23	94,5	a	569	567
197	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-nitroanilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,68	91,4	a	546	544
198	<i>N</i> -[(5-{[4-(4-chlóranilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	6,12	94,7	a	535	533
199	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(4-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	7,09	91,3	a	569	567
200	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(4-(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino]-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,92	92,4	a	633	631
201	<i>N</i> -[(5-{[4-(4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	4,91	61,1	a	544	542
202	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-propylanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,44	81,3	a	543	541
203	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-chlóranilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	6,18	92,5	a	535	533
204	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-metoxyanilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,01	97	a	531	529
205	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	6,98	97,1	a	569	567
206	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-(dimetylamino)anilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	4,23	89,7	a	544	542
207	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-propylanilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,44	97,5	a	543	541
208	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	5,36	92,1	a	579	577
209	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	5,29	90,1	a	547	545
210	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-	4,96	90,8	a	580	578

	-yl}-sulfonyl)tién-2-yl]metyl}-4-nitrobenzamid					
211	metyl 3-[[1-({5-[(4-nitrobenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl)sulfonyl)piperidín-4-yl]amino}benzoát	5,5	99	a	559	557
212	3-[[1-({5-[(4-nitrobenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl)-sulfonyl)piperidín-4-yl]amino}benzamid	4,4	87	a	544	542
213	4-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl)metyl)-benzamid	6,13	86,3	a	546	544
214	4-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-(2-metoxyanilino)piperidín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl)metyl)-benzamid	4,4	97,8	a	531	529
215	4-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-[2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}benzamid	6,76	97,7	a	569	567
216	4-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl)metyl}benzamid	6,66	99,5	a	546	544
217	<i>N</i> -({5-[(4-(4-chlóranilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-4-nitrobenzamid	6,11	99	a	535	533
218	4-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-[4-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}benzamid	6,62	94,7	a	569	567
219	4-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-{4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-benzamid	6,48	96,8	a	633	631
220	<i>N</i> -({5-[(4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-4-nitrobenzamid	4,92	96,7	a	543	541
221	<i>N</i> -({5-[(4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-4-nitrobenzamid	5,41	92,4	a	605	603
222	<i>N</i> -({5-[(4-{3-[amino(imino)metyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid	4,24	90,4	a	543	541
223	<i>N</i> -({5-[(4-{3-[(2-hydroxyetyl)sulfonyl]anilino}-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid	5,22	94,7	a	610	608
224	<i>N</i> -({5-[(4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)-metyl}-3-nitrobenzamid	4,35	87,9	a	501	499
225	<i>N</i> -({5-[(4-{3-[(2-hydroxyetyl)sulfonyl]anilino}-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-4-nitrobenzamid	4,91	94	a	610	608
226	<i>N</i> -({5-[(4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)-metyl}-4-nitrobenzamid	4,34	94,4	a	501	499
227	<i>N</i> -({5-[(4-{3-[amino(imino)metyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-4-nitrobenzamid	4,23	90,8	a	543	541
228	3-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-benzamid	7,23	88	a	601	599
229	4-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-benzamid	7,28	90,4	a	601	599
230	3-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-{3-nitropyridín-2-yl}amino)-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-benzamid	6,35	95,8	a	547	545
231	<i>N</i> -({5-[(4-{2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzotién-5-yl}amino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid	5,18	94,5	a	591	589
232	<i>N</i> -({5-[(4-(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indén-5-ylamino)-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-3-nitrobenzamid	4,88	92	a	541	539
233	3-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-(2-propylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl}-benzamid	6,14	90,2	a	543	541
234	3-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-(4-propylanilino)piperidín-1-	5,23	93,2	a	543	541

SK 287058 B6

	-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid					
235	<i>N</i> -[(5-{[4-(3- <i>tert</i> -butylanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,5	94,4	a	557	555
236	3-nitro- <i>N</i> -{[5-(4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]-piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl}-benzamid	5,44	91,1	a	568	566
237	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-fenyletyl)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,36	97,5	a	514	512
238	<i>N</i> -{[5-(4-{[3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl]-amino}piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	7,27	90,3	a	604	602
239	<i>N</i> -[(5-{[4-(1,1'-bifenyl)-3-ylamino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,97	82,3	a	577	575
240	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,86	69	a	591	589
241	3-nitro- <i>N</i> -{[5-(4-[3-(morfolín-4-sulfonyl)anilino]-piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl}-benzamid	5,92	96,4	a	650	648
242	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-propylfenoxy)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,56	75	a	544	542
243	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(pyrimidín-2-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,28	92	a	503	501
244	<i>N</i> -{[5-(4-[3-(aminopyridín-2-yl)amino]piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	4,06	90	a	517	515
245	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-nitropyridín-2-yl)amino]-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,31	94,3	a	547	545
246	<i>N</i> -[(5-{[4-(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indén-5-ylamino)-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	4,92	89,9	a	541	539
247	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,17	93,9	a	543	541
248	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,27	93,8	a	543	541
249	<i>N</i> -[(5-{[4-(3- <i>tert</i> -butylanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	5,54	92,7	a	557	555
250	4-nitro- <i>N</i> -{[5-(4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]-piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl}-benzamid	5,43	94,3	a	568	566
251	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-fenyletyl)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,32	97,9	a	514	512
252	<i>N</i> -{[5-(4-{[3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl]-amino}piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	7,29	86,1	a	604	602
253	<i>N</i> -[(5-{[4-(1,1'-bifenyl)-3-ylamino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	6	85,2	a	577	575
254	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid	5,9	90,4	a	591	589
255	4-nitro- <i>N</i> -{[5-(4-[3-(morfolín-4-sulfonyl)anilino]-piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl}-benzamid	5,95	95,5	a	650	648
256	<i>N</i> -[(5-{[4-(2-aminoanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	4,37	75,6	a	516	514
257	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-(pyrimidín-2-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,24	89,1	a	503	501
258	<i>N</i> -{[5-(4-[3-(aminopyridín-2-yl)amino]piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	4,03	80	a	517	515

259	<i>N</i> -({5-[(4-{2-nitro-4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-3-metoxi-benzamid	6,66	96,8	a	690	988
260	3-nitro- <i>N</i> -[{5-[(4-(3-fenylpropyl)piperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid	4,41	99,3	a	529	527
261	3-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(trifluórmetyl)pyrimidín-2-yl}-amino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid	5,78	99,3	a	571	569
262	<i>N</i> -[{5-[(4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-nitrobenzamid	4,78	81	a	599	597
263	<i>N</i> -({5-[(4-(3-(butylamino)sulfonyl)anilino)-piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-3-nitrobenzamid	5,8	99,4	a	636	634
264	<i>N</i> -[{5-[(4-(3-etylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-nitrobenzamid	4,64	97,6	a	529	527
265	3-nitro- <i>N</i> -[{5-[(4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-ylamino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid	5,13	88,5	a	555	553
266	4-nitro- <i>N</i> -[{5-[(4-(3-propylfenoxy)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-benzamid	7,57	75,8	a	544	542
267	<i>N</i> -[{5-[(4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-nitrobenzamid	6,33	97,7	a	550	553

Protokol č. 4

Príklad 268

- 5 Príprava *N*-[{5-[(4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamidu (zlúčenina 268)

{[(3-Metoxibenzoyl)amino]metyl}tiofén-2-sulfonyl chlorid (zlúčenina 268a)

- 10 V nadpise uvedený sulfonylchlorid sa pripravil podľa protokolu č. 3 syntézy (príklad 177). Po rýchlej chromatografii s použitím cyklohexánu/octanu etylného 1 : 1 ako elučného činidla sa hlavné frakcie rekryštalizovali z prostredia dichlórmetánu/-cyklohexánu, čím sa získala čistá zlúčenina 268a.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,79 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,70-7,35 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,07 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H).

N-[{5-[(4-(2,4-Difluórbenzoyl)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl]-3-metoxibenzamid (zlúčenina 268)

- 15 Zlúčenina 268 sa pripravila s použitím protokolu všeobecnej prípravy na prípravu zlúčeniny 2 a mohla byť izolovaná vo forme bezfarebnej tuhej látky s 98 %-ným výťažkom (62 mg).
M/Z APCI: 535 (M+1), 533 (M-1). Analytická HPLC: rt = 6,22 (spôsob a).

Príklad 269

- 20 Príprava 2-hydroxy-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-benzamid (zlúčenina 269)

Dialyl-tiofén-2-ylmetylamín (zlúčenina 269a)

- 25 Do 3 litrovej reakčnej nádoby vybavenej spätným chladičom a účinným magnetickým miešaním sa vložil 2-aminometyl-tiofén (51,4 g, 956 mmolov) a izo-Pr₂NEt (140 g, 1081 mmolov) v dichlórmetáne (1 liter). Potom sa pridal alylbromid (115,7 g, 454 mmolov); nastala mierne exotermická reakcia a zmes sa po dvoch hodinách samovoľne zohriala na teplotu varu. Zmes sa miešala cez noc (16 hodín), premyla (nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom soli), sušila (MgSO₄) a skoncentrovala. Výsledná olejovitá látka sa filtrovala gélom kyseliny kremičitej (EtOAc/hexán 1 : 4). Filtrát sa skoncentroval a filtrácia sa opakovala, čím sa získalo 70,3 g (80 % teoretického výťažku) v nadpise uvedeného dialylamínu vo forme

- 30 hnedožltej olejovitej látky.
¹H NMR (CDCl₃): δ 6,98 (široký dd, J = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 5,99-5,86 (m, 2H), 5,29-5,18 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 6,3, 0,9 Hz, 4H).

5-Dialylaminometyl-tiofén-2-sulfonylchlorid (zlúčenina 269b)

- 35 Roztok alylom chráneného tiofénu 269a (6,2 g, 32,1 mmolov) v Et₂O sa v kúpeli z acetónu a suchého ľadu ochladil na -70 °C. V priebehu 2 minút sa pridal roztok *tert*-BuLi v pentáne (21,38 ml, 1,5 M roztok, 32,1 mmolov), pričom vnútorná teplota zmesi okamžite vzrástla na -50 °C a zmes sa sfarbila na oranžovo. Po 10

minútach sa zmes 2 minúty prebublávala SO₂, čo viedlo k okamžitému vzniku hustého precipitátu. Teplota reakčnej zmesi sa potom nechala vystúpiť na 0 °C a pridala sa suspenzia NCS (4,63 g, 32,1 mmolov). Po 45 minútach pri teplote miestnosti sa reakčná zmes filtrovala oxidom kremičitým s použitím EtOAc ako elučným činidlom; odparením, zriedením s EtOAc/hexánom 1 : 5 a filtráciou oxidom kremičitým sa získalo 5,0 g (53 % teoretického výťažku) v nadpise uvedeného sulfonylchloridu (zlúčenina 269b) vo forme svetlohnedej olejovitej látky, ktorá sa bez čistenia použila v nasledujúcom reakčnom kroku.

N,N-Dialyl-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)amín (zlúčenina 269c)

Roztok 4-(3-trifluórmetánsulfonyl-fenylamino)-piperidínu (731 mg, 2,37 mmol) a Et₃N (0,5 ml, 3,58 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) sa pri 23 °C zmiešal s dialylaminosulfonylchloridom (zlúčenina 269b). V priebehu 5 minút vznikol hustý precipitát; zmes sa miešala cez noc (hoci reakcia bola úplná v priebehu 5 minút). Zriedila sa dichlórmetánom (50 ml), premyla (H₂O, roztok soli) a odparila, čím sa získal produkt, ktorý sa filtroval gélom kyseliny kremičitej (AcOEt:cyklohexán 1 : 1). Získalo sa 1,15 g (86 % teoretického výťažku) v nadpise uvedeného bisalylamínu, ktorý sa bez čistenia použil v nasledujúcom reakčnom kroku.

2-Hydroxy-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)benzamid (zlúčenina 269)

Roztok bisalylamínu 269c (1,15 g, 2,04 mmol), kyseliny *N,N*-dimetyl-barbiturovej (NDMBA, 637 mg, 4,08 mmol) a Pd(PPh₃)₄ (110 mg, 0,096 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) sa odplynul desaťminútovým prebublávaním s argónom. Reakčná zmes sa pri 23 °C miešala cez víkend (3 dni), skoncentrovala, zriedila s DMF (12 ml) a zmiešala s kyselinou salicylovou (290 mg, 2,10 mmol), 1-hydroxy-benzotriazolom (HOBt), 283 mg, 2,10 mmol) a *N*-etyl-*N'*-(3-dimetylamino)propyl)-karbodiimidom (EDC, 402 mg, 2,10 mmol) a 24 hodín miešala pri 23 °C. Po zriedení s EtOAc, premytí vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom soli, sušením (MgSO₄) a odparením sa získal surový 3-hydroxy-benzamid. Čistením preparatívnou HPLC s reverznou fázou (C8, H₂O:CH₃CN 60 : 40 → 0 : 100 počas 40 minút, r. t. = 23 minút) a vysušením vymrazovaním sa získalo 466 mg (38 % teoretického výťažku z 269c) v nadpise uvedeného hydroxybenzamidu vo forme bieleho prášku.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12,1 (s, 1H), 9,48 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,57-3,47 (široký d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,52-3,53 (široký m, 1H), 2,62 (t, J = 10,4, 2H), 2,07 (s, 1,2 H, zvyškový CH₃CN), 2,02-1,92 (široký d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,47 (qd, J ≈ 11,2, 3,6 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 167,52 (s, C=O), 158,36 (s), 148,98 (s), 147,85 (s), 132,83 (d), 132,74 (s), 131,74 (d), 130,00 (d), 128,98 (s), 127,09 (d), 125,52 (d), 124,83 (s), 118,92 (q, zvyškový CH₃CN), 118,34 (q, J = 326 Hz, CF₃), 117,75 (d), 116,24 (d), 115,23 (d), 114,19 (q), 111,33 (d), 45,93 (d), 43,66 (t), 36,66 (t), 29,18 (t), 0,00 (s, zvyškový CH₃CN).

M/Z APCI: 604 (M+1), 602 (M-1). Analytická HPLC: r. t. = 6,60 minúty (spôsob a).

C₂₄H₂₄F₃N₃O₆S₃·0,3 CH₃CN

vypočítané zloženie: 47,53 % C, 4,36 % H, 7,44 % N;

stanovené zloženie: 47,41 % C, 4,09 % H, 7,49 % N.

V tomto protokole možno kyselinu salicylovú nahradiť inými karboxylovými kyselinami, ktoré zahŕňajú (ale nie sú naďalej uvedené obmedzené): kyselinu 4-chlórbenzoovú, kyselinu 4-nitrobenzoovú, kyselinu 3-nitrobenzoovú, kyselinu 3-metoxibenzoovú, kyselinu 5-nitro-1*H*-pyrazol-3-karboxylovú, kyselinu 2-hydroxy-nikotínovú, kyselinu 2-merkaptónikotínovú, kyselinu 3,4-dihydroxybenzoovú, kyselinu 2-pikolínovú.

Uvedeným spôsobom súbežných fáz sa podľa uvedeného príkladu pripravili nasledujúce zlúčeniny; v nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté údaje HPLC a údaje z hmotnostnej spektroskopie uvedených príkladov:

Č. pr.	Názov zlúčeniny	Rt HPLC	Čistota	Gradient HPLC	Hmotnosť (M+1)	Hmotnosť M
270	<i>N</i> -[(5-{[4-(1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxybenzamid	5,55	91,6	a	512	510
271	<i>N</i> -[(5-{[4-(1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-2-hydroxybenzamid	5,6	89,4	a	498	496
272	<i>N</i> -{[5-({4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid	5,74	88,1	a	605	603
273	3-metoxy- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-metoxyanilino)piperidín-	4,58	88,6	a	516	514

SK 287058 B6

	-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid					
274	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,5	97,5	a	554	552
275	<i>N</i> -{[5-{[4-[3-(dimetylaminó)anilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	4,4	83,1	a	530	528
276	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-propylanilino]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,29	93,3	a	528	526
277	3-metoxi- <i>N</i> -{[5-{[4-[3-(metylsulfonyl)anilino]-piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	5,59	95,7	a	564	562
278	3-metoxi- <i>N</i> -{[5-{[4-[3-(metylsulfonyl)anilino]-piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid	5,5	97	a	532	530
279	<i>N</i> -{[5-{[4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	5,2	93,8	a	565	563
280	metyl-3-{[1-{[5-{[3-metoxibenzoyl]amino]metyl]-tién-2-yl}sulfonyl]piperidín-4-yl}amino)-benzoát	5,76	96,8	a	544	542
281	<i>N</i> -{[5-{[4-[3-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	4,08	95,4	a	529	527
282	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-metoxianilino]piperidín-1-yl}sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,58	90,2	a	516	514
283	<i>N</i> -{[5-{[4-[3-nitroanilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	6,44	89,3	a	531	529
284	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-(trifluórmetyl)anilino]-piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,15	96,9	a	554	552
285	<i>N</i> -{[5-{[4-(2-nitroanilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	6,59	95,2	a	531	529
286	<i>N</i> -{[5-{[4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	4,57	95,2	a	529	0
287	<i>N</i> -{[5-{[4-[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	5,64	96,6	a	599	597
288	<i>N</i> -{[5-{[4-(3-chlóranilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	6,57	97,7	a	520	518
289	<i>N</i> -{[5-{[4-(4-chlóranilino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	6,86	100	a	520	518
290	3-metoxi- <i>N</i> -{[5-{[4-[4-(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,88	98	a	618	616
291	<i>N</i> -{[5-{[4-[3-[amino(imino)metyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	4,18	91,3	a	528	526
292	<i>N</i> -{[5-{[4-[3-[(2-hidroxyetyl)sulfonyl]anilino]-piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	5,11	92,2	a	594	592
293	3-metoxi- <i>N</i> -{[5-{[4-[3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,55	88,1	a	618	616
294	<i>N</i> -{[5-{[4-(4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	4,52	88,5	a	486	484
295	3-metoxi- <i>N</i> -{[5-{[4-[3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	6,54	92,9	a	586	584

SK 287058 B6

296	<i>N</i> -[(5-{[4-(4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}-tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	3,98	88	a	502	500
297	3-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]-anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,23	88	a	601	599
298	4-nitro- <i>N</i> -[(5-{[4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]-anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,28	90,4	a	601	599
299	<i>N</i> -[(5-{[4-(2-hydroxyanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	4,12	89,8	a	502	500
300	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(pyrimidín-2-ylamino)-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,15	92,7	a	488	486
301	<i>N</i> -[(5-{[4-{[3-aminopyridín-2-yl]amino}piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	3,96	93,1	a	502	500
302	<i>N</i> -[(5-{[4-{[3-nitropyridín-2-yl]amino}piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	6,22	100	a	532	530
303	<i>N</i> -[(5-{[4-{[2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzotién-5-yl]amino}piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	5,04	98,5	a	576	574
304	<i>N</i> -[(5-{[4-(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indén-5-ylamino)-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	4,81	97,1	a	526	524
305	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,99	99	a	528	526
306	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,15	97,9	a	528	526
307	<i>N</i> -[(5-{[4-(3- <i>tert</i> -butylanilino)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	5,41	98,9	a	542	540
308	<i>N</i> -[(5-{[4-{[3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl]amino}piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	7,23	96,1	a	589	587
309	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-{[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,25	94,9	a	553	551
310	<i>N</i> -[(5-{[4-{[1,1'-bifenyl]-3-ylamino}piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	5,82	97,1	a	562	560
311	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-propylfenoxy)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,55	78,7	a	529	527
312	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-{[3-(morfolín-4-sulfonyl)-anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,85	96,9	a	635	633
313	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(2-fenyletyl)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	7,2	98,3	a	499	497
314	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	5,77	97,6	a	576	574
315	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	4,33	99,7	a	514	512
316	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-{[4-(trifluórmetyl)pyrimidín-2-yl]amino}piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,69	100	a	556	554
317	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	4,76	91,7	a	584	582
318	<i>N</i> -[(5-{[4-{[3-(butylamino)sulfonyl]anilino}-piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	5,77	99,3	a	621	619

319	<i>N</i> -[(5-{[4-(3-etylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid	4,54	94,4	a	517	512
320	3-metoxi- <i>N</i> -[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid	5,02	88,2	a	540	538
321	<i>N</i> -[(5-{[4-(1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-5-nitro-1 <i>H</i> -pyrazol-3-karboxamid	5,12	96,2	a	517	515
322	<i>N</i> -[(5-{[4-(1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-2-oxo-1,2-dihydro-pyridín-3-karboxamid	4,15	93	a	499	497
323	<i>N</i> -[(5-{[4-(1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-2-tioxo-1,2-dihydro-pyridín-3-karboxamid	4,43	85,8	a	515	513
324	<i>N</i> -[(5-{[4-(1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3,4-dihydroxybenzamid	4,62	89,1	a	514	512
325	<i>N</i> -[(5-{[4-(1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-pyridín-2-karboxamid	5,22	98,9	a	483	481

Príklad 326

Príprava *N*-[(5-{[4-(hexyloxy)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamidu (zlúčenina 326)

N,N-dialyl-*N*-[(5-{[4-(hexyloxy)piperidín-1-yl]sulfonyl}metyl)amín (zlúčenina 326a)

- 5 Do roztoku 4-hydroxy-piperidínu (190 mg, 1,88 mmolu) a DIEA (0,87 ml, 5,13 mmolov) v 10 ml dichlórmetánu sa pridal roztok 5-([1-(4-chlór-fenyl)-metanoyl]-amino)-metyl]-tiofén-2-sulfonyl chloridu 1b (500 mg, 1,71 mmolu) v horúcom DCE. Reakčná zmes sa miešala 4 hodiny. Potom sa pridal 100 ml EtOAc a nadbytok aminorov sa odstránil extrakciou s HCl ($c_{\text{HCl}} = 1 \text{ mol.dm}^{-3}$). Získaný sulfónamidový medziprodukt sa bez čistenia použil v ďalšom reakčnom kroku: 300 mg (0,84 mmolu) sulfónamidu sa rozpustilo v bezvodom DMF v ochrannej atmosfére argónu. Pridal sa tuhý NaH (60 mg, 50%-ný s parafínovým olejom, 1,01 mmolu). Reakčná zmes zmenila farbu do oranžova. Zmes sa miešala 15 minút kým sa pozoroval únik plynu. Potom sa pridal jódhexán (356 mg, 1,68 mmolu) rozpustený v 1 ml DMF a reakčná zmes sa cez noc zahrievala na 70 °C. DMF sa odparil do sucha a získal surový produkt, ktorý sa rozmiešal v CH_2Cl_2 . Organická vrstva sa dva razy premyla vodou, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila do sucha. Surový produkt sa čistil na géli kyseliny kremičitej s použitím zmesi cyklohexánu a EtOAc (3 : 1) ako elučným činidlom. Získalo sa 210 mg (59 % teoretického výťažku) čistej zlúčeniny 326a vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

N-[(5-{[4-(Hexyloxy)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid (zlúčenina 326)

- 20 Roztok zlúčeniny 326a (134 mg, 0,3mmolu), kyseliny 1,3-dimetylbarbiturovej (94 mg, 0,6 mmolu) v 3 ml dichlórmetánu a tetrakis(trifenyfosfin)paládium (12 mg, 0,01 mmolu) sa miešali v ochrannej atmosfére argónu. Reakcia sa sledovala HPLC, až vymizli východiskové látky. Surový produkt sa odparil do sucha a rozpustil v THF. Do tohto roztoku sa pridal DIEA (230 μl , 1,5 mmolu) a 3-anizoylchlorid (51 mg, 0,3 mmolu). Reakčná zmes sa miešala 3 hodiny. Potom sa pridal EtOAc a organická vrstva sa extrahovala nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 , HCl ($c_{\text{HCl}} = 0,1 \text{ mol.dm}^{-3}$) a roztokom soli. Vysušený roztok sa odparil a odparok sa čistil rýchlou chromatografiou na géli kyseliny kremičitej s použitím zmesi cyklohexánu a EtOAc (7 : 3). Získalo sa 54 mg (37 % teoretického výťažku) zlúčeniny 326 vo forme olejovitej látky.
- 25 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,43-7,25 (m, 4H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,83 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,35 (d, $J = 6,6$, 2H), 3,35-3,23 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,30-1,20 (m, 8H), 0,87 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H).
- 30 M/Z APCI: 495,22 ($M+1$).

Príklad 327

Príprava *N*-[(5-{[4-(heptanoylpiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamidu (zlúčenina 327)

- 35 Metyl-1-([5-([dialylamino)metyl]tién-2-yl)sulfonyl)piperidín-4-karboxylát (zlúčenina 327a)
- 5-Dialylaminometyl-tiofén-2-sulfonylchlorid (zlúčenina 269b) (270 mg, 1,88 mmolu) a DIEA (0,88 ml, 5,13 mmolu) sa rozpustili v 10 ml chloroformu. Do roztoku sa pridal metylizonipekoát, (269 mg, 1,88 mmolu) v 1 ml chloroformu. Reakčná zmes sa miešala 3 hodiny, zriedila dichlórmetánom a extrahovala s HCl ($c_{\text{HCl}} = 0,1 \text{ mol.dm}^{-3}$), nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 a roztokom soli. Organická vrstva sa sušila nad
- 40

MgSO₄ a odparila do sucha. Surový produkt sa čistil rýchlou chromatografiou na géli kyseliny kremičitej s použitím zmesi cyklohexánu a EtOAc (1 : 1) ako elučným činidlom. Získalo sa 440 mg (65 % teoretického výťažku) zlúčeniny 327a vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,6, 1H), 5,78 (m, 2H), 5,18 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,52 (m, 6H), 3,07 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).
M/Z AP/CI: 399,2 (M+1).

1-({5-[(Dialylamino)metyl]tién-2-yl}sulfonyl)-*N*-metoxy-*N*-metylpiperidín-4-karboxamid (zlúčenina 327b)

Zlúčenina 327a (390 mg, 1 mmol) a *N*,*O*-dimetylhydroxylamín (148 mg, 1,52 mmolu) sa miešali pri -20 °C v prostredí bezvodého THF za pomalého pridávania izopropylmagnéziumchloridu v THF (2 M roztok, 1,65 ml, 3,23 mmolu). Reakčná zmes sa potom nechala počas 30 minút pomaly zahriať na teplotu miestnosti a ďalších 30 minút sa miešala pri teplote miestnosti. Reakcia sa zastavila roztokom chloridu amónneho (20 %-ný). Vodná vrstva sa extrahovala *tert*-butylmetyléterom a spojené organické podiely sa premyli roztokom soli, sušili nad bezvodým síranom horečnatým a odparili do sucha. Surový produkt sa čistil rýchlou chromatografiou na géli kyseliny kremičitej s použitím zmesi cyklohexánu a EtOAc (1 : 1) ako elučným činidlom. Získalo sa 380 mg (90 % teoretického výťažku) zlúčeniny 327b vo forme bezfarebnej tuhej látky.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,89 (m, 2H), 5,24 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (m, 5H), 3,15 (m, 7H), 2,74 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).
M/Z APCI: 428,1 (M+1).

1-[1-({5-[(Dialylamino)metyl]tién-2-yl}sulfonyl)piperidín-4-yl]heptán-1-ón (zlúčenina 327c)

Zlúčenina 327b (376 mg, 0,88 mmolu) sa rozpustila v bezvodom THF a roztok sa ochladil na -20 °C. Do ochladeného roztoku sa potom pri -20 °C po kvapkách pridalo hexyllitium (2 M roztok v hexáne) (2,46 ml, 6,2 mmolov). Reakčná zmes sa v priebehu 3 hodín nechala zahriať na teplotu miestnosti a naliala do 100 ml HCl/EtOH (5 %). Vodná fáza sa extrahovala dichlórmetánom a spojené organické vrstvy sa premyli roztokom NaOH (*c*_{NaOH} = 2 mol.dm⁻³) a roztokom soli, sušili nad bezvodým síranom horečnatým a odparili do sucha. Surový materiál sa čistil rýchlou chromatografiou na géli kyseliny kremičitej s použitím zmesi cyklohexánu a EtOAc (4:1) ako elučným činidlom. Získalo sa 186 mg (47 % teoretického výťažku) zlúčeniny 327c vo forme hnedkastej olejovitej látky.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,50 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 3,70-3,50 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 6H), 0,80 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

M/Z APCI: 453,2 (M+1).

N-({5-[(4-Heptanoylpiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)-3-metoxybenzamid (zlúčenina 327)

Roztok zlúčeniny 327c (100 mg, 0,22 mmolu), kyseliny 1,3-dimetyl-barbiturovej (69 mg, 0,44 mmolu) a tetrakis(trifenyfosfín)paládium (12 mg, 0,01 mmolu) v 3 ml dichlórmetánu sa miešal cez noc. Odstraňovanie ochrannej skupiny sa sledovalo pomocou TLC. Po úplnom odštiepení ochranných skupín sa rozpúšťadlo odparilo do sucha. Surový produkt sa rozmiešal v THF, pridala sa DIEA (76 μl, 0,33 mmolu) a nasledovalo pomalé pridanie 3-anizoylchloridu (38 mg, 0,22 mmolu) v THF. Reakčná zmes sa miešala 3 hodiny, zriedila EtOAc a extrahovala vodným roztokom NaHCO₃ a roztokom soli. Organické vrstvy sušili nad bezvodým síranom sodným a odparili do sucha. Surová zmes sa čistila rýchlou chromatografiou na géli kyseliny kremičitej s použitím zmesi cyklohexánu a EtOAc (1 : 1) ako elučným činidlom. Získalo sa 30 mg (50 % teoretického výťažku) zlúčeniny 327 vo forme bezfarebného oleja.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,40-7,10 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,13 (m, 8H), 0,74 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

M/Z APCI: 506,3 (M+1).

Príklad 328

Príprava 4-chlór-*N*-[({5-[(4-(3-propylanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid (zlúčenina 328)

4-Chlór-*N*-furylmetyl-benzamid (zlúčenina 328a)

Roztok 4-chlórbenzoylchloridu (3,2 g, 18,5 mmolov) v 50 ml bezvodého dichlórmetánu sa v priebehu 30 minút pridala do roztoku 2-furfurylamínu (2 g, 20,6 mmolu) a izoPr₂NEt (7 ml, 41 mmolov) v dichlórmetáne (200 ml) pri 0 °C. Potom sa reakčná zmes v priebehu troch hodín nechala zahriať na teplotu miestnosti a zriedila sa 200 ml dichlórmetánu, premyla dva razy zriedenou kyselinou chlorovodíkovou (*c*_{HCl} = 0,1 mol.dm⁻³) a sušila nad MgSO₄. Odparením rozpúšťadla sa získali 4 g (83 % teoretického výťažku) v nadpise uvedeného benzamidu vo forme bielej tuhej látky.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,05 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,40 (dd, J = 3,7, 1,1 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H).
M/Z APCI: 236,6 (M+1), 234,8 (M-1).

5 5-({[1-(4-Chlórfenyl)metanoyl]amino}metyl)furan-2-sulfonylchlorid (zlúčenina 328b)

Do roztoku zlúčeniny 9a (500 mg, 2,12 mmolu) v CH₂Cl₂ (20 ml) sa pri -80 °C po kvapkách pridala kyselina chlór-sulfónová (494 mg, 4,24 mmolu) v CH₂Cl₂ (10 ml). Zmes sa potom nechala v priebehu 5 hodín zahriať na teplotu miestnosti. Nadbytok sulfónovej kyseliny sa odstránil ľadom a NaHCO₃. Pridal sa tetrabutylamóniumhydroxid (1,62 ml, 40 %-ný vodný roztok, 2,54 mmolu) a vytvorená soľ sa extrahovala DCM. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovala a odparila do sucha. Červeno sfarbená olejovitá látka (1,11 g, 94 % teoretického výťažku) sa bez ďalšieho čistenia použila v nasledujúcom reakčnom kroku.

Medziprodukt, tetrabutylamóniová soľ sulfónovej kyseliny, (1,1 g, 1,97 mmolu) sa rozpustil v 20 ml DCM a roztok sa prepláchal argónom. Pridal sa tuhý trifosgén (410 mg, 1,38 mmolu) a za ním sa pridala roztok 60 µl DMF v 2 ml DCM. Reakčná zmes sa potom 3 hodiny miešala v ochrannej atmosfére argónu. Potom sa pri zníženom tlaku odparilo rozpúšťadlo a surový olejovitý zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou s použitím zmesi PE/EtOAc (2 : 1) ako elučným činidlom. Z hlavných frakcií sa získalo 450 mg (69 % teoretického výťažku) v nadpise uvedeného sulfonylchloridu 328b.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,43 (t, široký, 1H), 6,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

4-Chlór-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid (zlúčenina 328)

Zlúčenina 328 sa syntetizovala podľa protokolu, uvedeného na syntézu zlúčeniny 2. Izolovalo sa 21 mg (82 % teoretického výťažku) produktu. Analytická HPLC: r.t. = 5,34 minút (spôsob a). M/Z APCI: 516,2 (M+1), 514,1 (M-1).

Uvedeným spôsobom súbežných fáz sa podľa uvedeného príkladu pripravili nasledujúce zlúčeniny; v nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté údaje HPLC a údaje z hmotnostnej spektroskopie uvedených príkladov:

Č. pr.	Názov zlúčeniny	Rt HPLC	Čistota	Gradient HPLC	Hmotnosť (M+1)	Hmotnosť M
329	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-chlóranilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid	6,41	97,8	a	508	506
330	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-metoxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid	4,86	92	a	504	502
331	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-benzamid	6,73	96,8	a	542	540
332	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-(dimetylamino)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-benzamid	4,29	93,6	a	517	515
333	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-benzamid	5,42	98	a	552	550
334	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-(metylsulfanyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-benzamid	5,46	96	a	520	518
335	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-4-chlór-benzamid	5,08	94	a	553	551
336	metyl-3-(1-[(5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}-2-furyl)sulfonyl]piperidín-4-yl)amino)-benzoát	5,64	98	a	532	530
337	3-(1-[(5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}-2-furyl)sulfonyl]piperidín-4-yl)amino)benzamid	4,3	97,1	a	517	515
338	4-chlór-N-[(5-{[4-(3-nitroanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-benzamid	6,22	87,4	a	519	517
339	4-chlór-N-[(5-{[4-(2-metoxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid	4,56	98,4	a	504	502
340	4-chlór-N-[(5-{[4-(2-(trifluórmetyl)anilino]pi-	6,86	97,6	a	542	540

	peridín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl]metyl]benzamid					
341	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidín-1-yl)-sulfonyl]-2-furyl)metyl]-benzamid	6,29	97,9	a	519	517
342	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-chlóranilino}piperidín-1-yl)-sulfonyl]-2-furyl)metyl]benzamid	5,88	98,1		508	506
343	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(trifluórmetyl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl]benzamid	6,73	96,9		542	540
344	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(trifluórmetyl)sulfonyl}anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl]-benzamid	6,57	99,1		606	604
345	<i>N</i> -({5-[(4-{4-(aminokarbonyl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,61	94,3		517	515
346	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl]-benzamid	5,55	96,7		578	576
347	<i>N</i> -({5-[(4-{3-[amino(imino)metyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,07	94,5		516	514
348	4-chlór- <i>N</i> -({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl]-benzamid	6,77	94,7	a	606	604
349	<i>N</i> -({5-[(4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl]-4-chlórbenzamid	4,52	93,8		474	472
350	4-nitro- <i>N</i> -({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl]-benzamid	7,12	97	a	574	572

Príklad 351

Príprava 4-chlór-*N*-({5-[(3-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}pyrolidín-1-yl)sulfonyl]-tién-2-yl)metyl]-benzamid (zlúčenina 351)

5

4-Chlór-*N*-({5-[(3-*R*)-3-hydroxypyrolidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid (zlúčenina 351a)

Do suspenzie *R*-3-pyrolidinolhydrochloridu (530 mg, 4,29 mmolu) a DIEA (0,75 ml, 14,3 mmolov) v zmesi dichlórmetánu a DMF (1 : 1) sa pridal roztok 5-({1-(4-chlórfenyl)-metanoyl}-amino)-metyl]-tiofén-2-sulfonylchloridu (zlúčenina 1b, 1,0 g, 2,86 mmolu). Na konci pridávania sa suspenzia vyčírila. Reakčná zmes sa miešala cez noc, potom sa pridalo 100 ml EtOAc a nadbytok amínu sa extrahoval zriedenou kyselinou chlorovodíkovou ($c_{\text{HCl}} = 1 \text{ mol.dm}^{-3}$). Nasledovalo premytie roztokom soli. Organické vrstvy sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým a odparili do sucha, čím sa získala zlúčenina 351a (1,14 g, 99,9 % teoretického výťažku) vo forme bezfarebnej peny.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,34 (t, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,89 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 2H), 7,49 (d, $J = 3,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 2H), 7,13 (d, $J = 3,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,95 (d, $J = 3,4 \text{ Hz}$, 1H), 4,65 (d, $J = 2,6 \text{ Hz}$, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 5H), 3,00 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H).

M/Z APCI: 401,2 ($M+1$), 398,9 ($M-1$).

4-Chlór-*N*-({5-[(3-oxopyrolidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid (zlúčenina 351b)

Pri -80°C sa v bezvodom dichlórmetáne rozpustil oxalylchlorid (36 mg, 0,28 mmolu) a pomaly sa pridal DMSO (50 μl , 0,6 mmolu). Roztok sa 15 minút miešal v ochrannej atmosfére argónu. Zlúčenina 351a (100 mg, 0,25 mmolu) sa rozpustila v 2 ml dichlórmetánu a tento roztok sa pri -80°C po kvapkách pridal do uvedenej reakčnej zmesi. Zmes sa 15 minút miešala pri uvedenej nízkej teplote, potom sa pridal DIEA (0,21 ml, 1,25 mmolu). Reakčná zmes sa pri -80°C miešala 30 minút a potom sa nechala v priebehu dvoch hodín zahriať na teplotu miestnosti. Vytvoril sa tuhý biely podiel, reakcia sa ukončila pridaním vody a zmes sa niekoľko razy extrahovala dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým a odparili do sucha. Surový produkt sa čistil rýchlou chromatografiou na géli kyseliny kremičitej s použitím EtOAc a cyklohexánu (2 : 1) ako elučným činidlom. Získalo sa 80 mg (80 % teoretického výťažku) zlúčeniny 351b vo forme bezfarebnej tuhej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,72 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 2H), 7,46 (d, $J = 3,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 2H), 7,08 (d, $J = 3,8 \text{ Hz}$, 1H), 6,59 (t, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,80 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H), 3,58 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,54

(t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,35-3,23 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,30-1,20 (m, 8H), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).
M/Z APCI: 399,0 (M+1), 397,2 (M-1).

- 5 4-Chlór-*N*-({5-[(3-{[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}pyrolidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}-metyl)benzamidú (zlúčenina 351)

Zlúčenina 351 sa pripravila podľa protokolu č. 1 príkladu 110 a zlúčenina sa izolovala vo forme bezfarebnej tuhej látky (15 mg, 84 % teoretického výťažku).

M/Z APCI: 609 (M+1), 607 (M-1).

10

Príklad 352

Príprava 4-chlór-*N*-({5-[(4-{[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}azepan-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metyl)benzamidú

- 15 Zlúčenina 352 sa pripravila podľa protokolu č. 1 príkladu 110 a zlúčenina sa izolovala vo forme bezfarebnej tuhej látky (12 mg, 47 % teoretického výťažku).

M/Z APCI: 637 (M+1), 639 (M-1).

Príklad 353

Príprava farmaceutického prostriedku

- 20 Ďalej uvedené príklady farmaceutických formulácií sú predstaviteľmi farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu, ale neznamenajú jeho obmedzenie.

Prostriedok 1 – tablety

- 25 Sulfónamidová zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa vo forme suchého prášku zmieša so suchým želatínovým spojivom v približnom pomere 1 : 2 hmotnostne. Ako masivo sa pridá malé množstvo stearanu horečnatého. Zmes sa tabletovacím lisom tvaruje do formy 240 až 270 mg tabliet (80 až 90 mg účinnej sulfónamidovej zlúčeniny v jednej tablete).

Prostriedok 2 – kapsuly

- 30 Sulfónamidová zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa vo forme suchého prášku zmieša s riedidlom – škrobom, približne v pomere 1 : 1 hmotnostne. Zmes sa plní do 250 mg kapsúl (125 mg účinnej sulfónamidovej zlúčeniny v jednej tablete).

Prostriedok 3 – tekutina

- 35 Sulfónamidová zlúčenina všeobecného vzorca (I) (1250 mg), sacharóza (1,75 g) a xantánová guma (4 mg) sa zmiešajú, preosejú sitom s otvormi 2 mm (10 mesh (US)) a potom sa zmiešajú s vopred pripraveným roztokom mikrokryštalickej celulózy a sodnej soli karboxymetylcelulózy (11 : 89, 50 mg) vo vode. Benzoan sodný (10 mg), príchut' a farbivo sa zriedili vo vode a za miešania pridali do tekutiny. Potom sa celkový objem upravil vodou na 5 ml.

40

Prostriedok 4 – tablety

- 45 Sulfónamidová zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa vo forme suchého prášku zmieša so suchým želatínovým spojivom v približnom pomere 1 : 2 hmotnostne. Ako masivo sa pridá malé množstvo stearanu horečnatého. Zmes sa na tabletovacom lise tvarovala do 450 až 900 mg tabliet (150 až 300 mg účinnej sulfónamidovej zlúčeniny v jednej tablete).

Prostriedok 5 – injekcia

Sulfónamidová zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa rozpustila v tmenom sterilnom injektovateľnom vodnom prostredí na koncentráciu približne 5 mg.ml⁻¹.

50

Príklad 354

Biologické skúšky

Výsledky biologických skúšok

- 55 Účinnosti nárokových sulfónamidových derivátov vzorca (I) sa hodnotili *in vitro* a *in vivo* biologickými skúškami.

- 60 JKNK 2 a 3 analýzy *in vitro*: JNK3 a/alebo JNK2 analýzy sa uskutočnili na 96 jamkových MTT platniach inkubáciou 0,5 µl rekombinantného, predaktivovaného GST-JNK3 alebo GST-JNK2 s 1 µg rekombinantného, bionylovaného GST-c-Jun a 2 µM ³³γ-ATP (2 nCi.µl⁻¹) v prítomnosti alebo neprítomnosti sulfónamidových inhibítorov v reakčnom objeme 50 µl, obsahujúcom 50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1 mM

ditiotreitolu a 100 μM NaVO_4 . Inkubácia trvala 120 minút pri teplote miestnosti a ukončila sa prídavkom 200 μl roztoku, ktorý obsahoval 250 μg perličiek so streptavidínovým povlakom (Amersham Inc.), 5 mM EDTA, 0,1 % Tritonu X-100 a 50 μM ATP v tlmivom roztoku soli s fosforečnanmi. Po 60 minútovej inkubácii sa perličky oddelili sedimentáciou v odstredivke (1500 x g, 5 minút), znova dispergovali v 200 μl PBS obsahujúcom 5 mM EDTA, 0,1 % Tritonu X-100 a 50 μM ATP; po uvedenej sedimentácii perličiek sa rádioaktivita merala scintilačným β -čítačom. Nahradením GST-c-Jun biotinylovaným GST-ATF₂ alebo myelínovým zásaditým proteínom možno tento analytický postup použiť tiež na stanovenie inhibície predaktívovaných p38 a ERK MAP kináz.

Priklad	JNK3	JNK2	p38	ERK2
37	0,68	1,19	>30	>30
84	0,86	1,30	>30	>30
86	0,80	1,05	>30	>30
91	0,15	0,64	>30	>30
109	0,23	0,59	>30	>30
110	0,23	0,59	>30	>30
120	0,40	0,56	>30	>30
131	0,71	2,23	>30	>30
155	0,53	0,50	>30	>30
168	0,89	1,20	>30	>30
204	0,17	0,22	>30	>30
211	0,27	0,39	>30	>30
271	0,36	0,22	>30	>30
285	0,19	0,23	>30	>30

Stanovené hodnoty týkajúce sa JNK2 a JNK3, p38 a ERK 2 znamenajú IC₅₀ (v μM), to znamená nevyhnutne potrebné množstvo účinnej látky na dosiahnutie 50 %-nej inhibície uvedeného terča (napríklad JNK2). Z tabuľky možno odvodiť, že skúšané zlúčeniny vzorca (I) skutočne majú významný účinok na JNK2 aj JNK3, ale prakticky žiadny vplyv na p38 a ERK2; majú teda celkom selektívny inhibičný účinok.

Sympatická neurónová kultúra a analýza prežitia

Sympatické neuróny z horných cervikálnych uzlín (superior cervical ganglia, SCG) novorodených potkanov (p4) sa disociovali v dispase a naniesli s hustotou 10⁴ buniek na cm² na 48 jamkové MTT platne, pokryté kolagénom z chvosta potkana; kultivovalo sa v Leibowitzovom médiu, obsahujúcom 5 % potkanieho séra, 0,75 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ NGF 7S (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN USA) a arabinózín 10⁵ M. Hynutie buniek sa vyvolalo štvrtý deň po nanesení na platne expozíciou kultúry médiu, ktoré obsahovalo 10 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ anti NGF protilátky (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN USA) a bez NGF a bez arabinózy, v prítomnosti alebo neprítomnosti sulfónamidových inhibítorov. 24 hodín po vyvolaní úhynu buniek sa stanovovala životaschopnosť buniek hodinovou inkubáciou kultúr pri 37 °C v 0,5 $\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazóliumbromidu (MTT). Po inkubácii v MTT sa bunky opäť dispergovali v DMSO, preniesli na 96 jamkové MTT platne a životaschopnosť buniek sa stanovovala meraním optickej hustoty pri 590 nm.

Výsledky týchto analýz s rôznymi skúšanými zlúčeninami ukazujú, že zlúčeniny vzorca (I) chránia neuróny pred hynutím (životaschopných neurónov bolo medzi 10 a 80 %).

Analýza uvoľňovania IL-2

Kultivovali sa Jurkatovy bunky, ľudská T-bunková línia leukémických buniek (American Type Culture Collection, číslo TIB 152); kultivácia sa uskutočnila v RPMI 1640 prostredí (Gibco, BRL), doplnenom o 10 % teplom aktivovaného FCS, glutamínom a Penstrepom. Suspenzia buniek v uvedenom prostredí sa zriedila na koncentráciu 2.10⁶ buniek. ml^{-1} . Bunky sa naniesli na 96 jamkové platne (2.10⁵ buniek na jamku), obsahujúce v jamkách rôzne koncentrácie skúšaných zlúčenín (konečná koncentrácia zlúčenín bola 10, 3, 1, 0,3, 0,1 μM). Zmes sa 30 minút inkubovala pri 37 °C vo vlhčenej CO₂ atmosfére. Bunky sa potom vystavili účinku 10 μl PMA + Ionomycínu (0,1 μM a 1 μM konečná koncentrácia) vo všetkých jamkách okrem negatívnych kontrol. Do jamiek bez skúšaných zlúčenín sa pridalo 10 μl RPMI 2 % DMSO (= 0,1 % konečná koncentrácia). Pred tým, ako sa vykonala IL-2 ELISA supernatanta, bunky sa inkubovali 24 hodín pri 37 °C a získal sa supernatant, (ktorý sa zmrazil pri -20 °C ak sa nepoužil ďalej hneď v ten istý deň).

Podmienky IL-2 ELISA

IL-2 uvoľnený do prostredia s PMA+Iono-stimulovanými Jurkatovými bunkami v prítomnosti alebo neprítomnosti skúšaných zlúčenín sa hodnotil systémom ELISA. Postupovalo sa podľa ďalej uvedeného opisu:

5 Roztoky

Premývací roztok: PBS-Tween 0,05 %-ný. Riedidlo: PBS-Tween 0,05 %-ný. Substrátový roztok: kyselina citrónová 0,1 M/Na₂HPO₄ 0,1 M. Zastavovací (stop) roztok: H₂SO₄ 20 %-ná.

Prispôsobené protilátkové páry/štandard:

10 od R&D Systems:

monoklonová protilátka anti-humánneho IL-2 (MAB602)(väzbová),
biotinylovaná protilátka anti-humánneho IL-2 (BAF202)(detekčná),
rekombinantný humánny IL-2 (202-IL-010) (štandard).

15 Príprava platne

100 µl väzbovej protilátky zriedenej v PBS na 5 µg.ml⁻¹ sa prenieslo na 96 jamkovú ELISA platňu, ktorá sa cez noc inkubovala pri teplote miestnosti. Každá jamka sa aspirovala a tri razy premyla premývacím roztokom. Po poslednom premytí sa platne zvlhčili, vzorky sa nasýtli 200 µl PBS-10 % FCS. Inkubovali sa hodinu pri teplote miestnosti. Premývanie sa zopakovalo.

20 Analytický postup

1. Pridanie 100 µl vzorky alebo štandardu (2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25 pg.ml⁻¹) a inkubácia 2 hodiny pri teplote miestnosti.

2. Trojnásobné premývanie.

25 3. Pridanie 100 µl biotinylovaného anti-humánneho IL-2 v koncentrácii 12,5 ng.ml⁻¹. Inkubácia 2 hodiny pri teplote miestnosti.

4. Trojnásobné premývanie.

25 5. Pridanie 100 µl stratavidínu-HRP (Zymed č. 43-4323) v 1 : 10 000). Inkubácia 30 minút pri teplote miestnosti.

6. Trojnásobné premývanie.

30 7. Pridanie 100 µl substrátového roztoku (kyselina citrónová/Na₂HPO₄ (1 : 1) + H₂O₂ 1 : 2000 + OPD). Inkubácia 20 až 30 minút pri teplote miestnosti.

8. Pridanie 50 µl zastavovacieho roztoku do každej jamky.

9. Stanovenie absorpcie použitím čítača mikrotitračných platní, nastaveného na 450 nm s korekciou pri 570 nm.

35 Výsledky týchto skúšok s rôznymi skúšanými zlúčeninami sú zhrnuté v tabuľke:

Príklad	% inhibície produkcie IL-2 @ 3 µM
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

„C-Jun Reporter“ analýza

40 Bunková kultúra

Hlr c-Jun HeLa bunky sa kultivovali vo vysoko Glc DMEM prostredí doplnenom 10 % FCS (Sigma), 2 mM glutamínu (Gibco), P/S, hygromycínom b 100 µg.ml⁻¹ a G418 250 µg.ml⁻¹.

Príprava bunkovej kultúry

Skladovanie buniek

- 5 Bunky sa uchovávali zmrazené v kryoskúmavkách v tekutom dusíku v objemoch po 1,8 ml suspenzie buniek v kultivačnom prostredí obsahujúcom 10 % dimetylsulfoxidu. Bunky sa uchovávali v kultúre nie dlhšie ako 20 pasáží.

Topenie bunkovej kultúry

- 10 V prípade potreby sa zmrazená kultúra v skúmavke miernym potrepávaním pri 37 °C vo vodnom kúpeli rýchlo roztopila až do poloroztopeného stavu. Suspenzia buniek sa potom pridala do 10 ml kultivačného prostredia. Suspenzia buniek sa potom odstredila (5 minút, 1200 otáčok za minútu), supernatant sa odstránil a peletka buniek sa rekonštituovala v uvedenom prostredí a pridala sa do 175 cm² banky, obsahujúcej 25 ml prostredia. Banky sa potom inkubovali pri 37 °C v atmosfére s 5 % CO₂.

15 Pasážovanie buniek

Bunky sa subkultivovali v sérii (pasážovali) až sa dosiahlo 80%-né jednovrstvové pokrytie.

- 20 Prostredie z každej banky sa odstránilo a monovrstva sa premyla 10 až 15 ml roztoku fosforečnanového tlmivého roztoku (PBS). K bunkovej monovrstve sa potom pridal roztok trypsínu-EDTA, banky sa inkubovali pri 37 °C a občas mierne striasali, aby sa bunky uvoľnili. Úplné rozpojenie a desagregácia bunkovej monovrstvy sa overovala mikroskopickým hodnotením. Bunky sa potom resuspendovali v 10 ml úplného prostredia a odstredili (5 minút pri 1 200 otáčkach za minútu). Supernatant sa vylial, bunky sa znova dispergovali v kultivačnom prostredí a riedili 1/5 v 175 cm² bankách.

Deň 0 ráno

- 25 Príprava buniek na transfekciu. Bunky z banky takmer splynutých kultúr sa rozpojili a desagregovali pôsobením trypsínu, ako sa uvádza. Bunky sa znova dispergovali v kultivačnom prostredí a stanovil sa ich počet. Suspenzia buniek sa zriedila prostredím tak, aby sa dosiahla koncentrácia približne 3,5.10⁶ buniek v 1 ml. 1 ml suspenzie buniek sa naočkoval na dve desaťcentimetrové kultivačné misky, obsahujúce 9 ml kultivačného prostredia. Vzorky sa inkubovali pri 37 °C vo vlhčenej atmosfére vzduchu s 5 % CO₂.

30 Deň 0 večer

Transfekcie

- Kontrola: 0,2 µg pTK Renilla, 5,8 µg pBluescript KS, 500 µl Optimem (Gibco), 18 µl Fugén 6;
Indukované: 0,1 µg pMEKK1, 0,2 µg pTK Renilla, 5,7 µg pBluescript KS, 500 µl Optimem (Gibco), 18 µl
35 Fugén 6; 30 minút, teplota miestnosti.
Transfekčná zmes sa pridala k inkubovaným vzorkám buniek. Vzorky sa inkubovali cez noc pri 37 °C vo vlhčenej atmosfére vzduchu s 5 % CO₂.

Deň 1

- 40 Pripravila sa 96 jamková platňa obsahujúca 100 µl kultivačného prostredia v každej jamke. Negatívna kontrola (nosič): k 100 µl sa pridali vždy 2 µl DMSO (trojmo). Zlúčenina: k 100 µl sa pridali vždy 2 µl zriedeného zásobného roztoku príslušnej zlúčeniny (trojmo). Transfektované bunky sa trypsinovali a resuspendovali v 12 ml kultivačného prostredia. Do každej z 96 jamiek sa k 100 µl pridali jednotlivé riedenia zlúčenín. Platňa sa inkubovala pri 37 °C vo zvlhčenej atmosfére vzduchu s 5 % CO₂.

45 Riedenia hodnotených zlúčenín

Koncentrácie zásobných roztokov skúšaných zlúčenín boli: 3, 1 a 0,1 mM v 100 % DMSO.

Deň 2

- 50 Skúška: dvojité luciferázový™ reportérový analytický systém (Promega)

Z platne sa odstránilo prostredie a bunky sa dva razy premyli 100 µl PBS. Premývací roztok sa celkom odstránil a potom sa pridalo PLB činidlo. Do každej jamky sa pridalo 5 µl 1X PLB. Kultivačná platňa sa vložila na trepačku s miernym režimom pretrepávania alebo kývania, aby sa zabezpečilo rovnomerné pokrytie monovrstvy buniek s 1X PLB. Pohyb kultivačnej platne sa udržiaval 15 minút. Potom sa po 20 ml lyzáte prenieslo do jamiek 96 jamkovej bielej opakej platne. Pomocou luminometra sa odčítala luminiscencia: nástrek 50 µl luciferázového analytického činidla II, čakanie 5 sekúnd, odčítanie 10 sekúnd; nástrek 50 µl činidla „stop & Glo“, čakanie 5 sekúnd, odčítanie 10 sekúnd.

Vyjadri sa (RLU luciferáza/RLU Renilla)*1000

Výsledky analýz s rôznymi skúšanými zlúčeninami sú zhrnuté v tabuľke:

60

Priklad	% inhibície produkcie IL-2 @ 3 μ M
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

S LPS indukovaný endotoxínový šok myši

Schopnosť JNK inhibítorov, opísaných vzorcom (I), výrazne znižovať hladinu zápalových cytokínov, vyvolaných s LPS, sa hodnotila podľa nasledujúceho protokolu:

- 5 LPS (S. abortus-Galanos Lab) sa injekčne podal ($200 \mu\text{g.kg}^{-1}$ i.v.) samcovi C57BL/6 na vyvolanie endotoxínového šoku a 15 minút pred podaním LPS sa intravenózne (10 ml.kg^{-1}) podala skúšaná zlúčenina ($0,1$, 1 a 10 mg.kg^{-1}) alebo roztok NaCl ($200 \mu\text{M}$). Z orbitálneho sínusu sa v rôznych časoch po podaní LPS odobrala krv. Heparinovaná krv sa odstredila pri 9000 otáčkach za minútu pri 4°C , aby sa získal supernatant na meranie produkcie cytokínov súpravou ELISA, napríklad IFN γ (Duoset R&D Ref. DY485). Skúšané zlúčeniny
- 10 preukázali významnú schopnosť znižovať zápalové cytokíny.

Globálna ischémia pri pokusných zvieratách (Gerbily)

Schopnosť JNK inhibítorov, opísaných vzorcom (I), chrániť pred odumieraním buniek počas mŕtvice, sa hodnotila podľa nasledujúceho protokolu:

- 15
 1. Postup
 - Chirurgia
 - anestéza: halotan alebo izoflurán ($0,5$. 4%),
 - oholenie hrdla a otvorenie kože,
 - 20 - z tkaniva sa uvoľnili karotidné tepny (ľavá a pravá),
 - oklúzia tepien päťminútovým použitím mikrozvierok Bulldog,
 - dezinfekcia operačného poľa (Betadine®) a zošitie kože (Autoclip® alebo Michelove háčiky),
 - udržiavanie zvierat pod ohrievacou lampou až do zobudenia,
 - chovanie zvierat v zverinci v samostatných kliebkach.
 - 25
 - Utratenie zvierat
 - 7 dní po ischémii (dekapitáciou alebo predávkovaním pentobarbitálom),
 - odobratie vzoriek mozgu.
 - 30
 - Histologické parametre
 - zmrazenie vzoriek mozgu v izopentáne (-20°C),
 - zhotovenie rezov hippocampusu s použitím kryomikrotómu ($20 \mu\text{m}$),
 - farbenie kresylovou violetou a/alebo spôsobom TUNEL,
 - Zhodnotenie lézií (v CA1/CA2 subčastiach hippocampu,
 - 35 - vyhodnotenie modifikovaným Gerhardovým a Boastovým spôsobom, alebo
 - počítaním buniek v CA1/CA2.
 - 40
 - Biochemické parametre
 - mikorezy mozgových štruktúr,
 - stanovované parametre: fragmentácia DNA, laktát, penetrácia vápnika,
 - analytické postupy: ELISA, kolorimetria, enzymológia, rádiometria.
 - 2. Liečba
 - Podávanie skúšaných látok alebo iba nosiča: 15 minút po reperfúze, 5 až 10 minút po zotavení z anestézy,

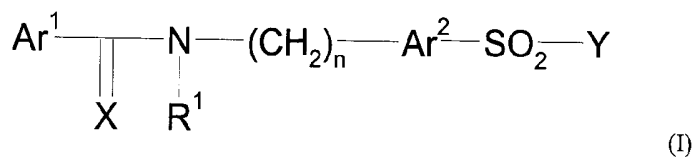
- štandardný protokol:

50 zvierat: 5 skupín po 10 (skupina A: kontrola, Skupiny B až D: skúšané zlúčeniny v 3 dávkach a skupina E porovnávacia zlúčenina (ketamín $3 \times 120 \text{ mg.kg}^{-1}$, ip., alebo kyselina orotiková $3 \times 300 \text{ mg.kg}^{-1}$, ip).

Pri vyvolanej globálnej ischemii skúšané zlúčeniny preukázali významnú schopnosť chrániť neuróny pred apoptózou.

PATENTOVÉ NÁROKY

10 1. Sulfónamidové deriváty všeobecného vzorca (I)



s ich geometrickými izomérmi, v opticky aktívnej forme, ako sú enantioméry, diastereoméry, ako aj vo forme racemátov a farmaceuticky prípustných solí,

v ktorých

Ar¹ je fenyl, pyridyl, pyrazol, tienyl, furyl, voliteľne substituované C₁-C₆-alkylou, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenylou, C₂-C₆-alkinylou, amino, acylamino, aminokarbonylovou, C₁-C₆-alkoxykaronylovou, arylovou, karboxylovou, kyano skupinou, halogénom, hydroxy, nitro, sulfonylovou, sulfoxy, acyloxy skupinou, C₁-C₆-tioalkoxy skupinou,

Ar² je tienylová alebo furylová skupina,

X je O alebo S;

R¹ je vodík alebo C₁₋₆-alkylóva skupina, alebo R¹ tvorí nasýtený alebo nenasýtený päť až šesť členný s Ar¹;

n je celé číslo od 0 do 5;

Y je v rámci všeobecného vzorca (I) nesubstituovaná alebo substituovaná 4 až 12-členná nasýtená cyklická alebo bicyklická alkylóva skupina, obsahujúca najmenej jeden dusíkový atóm, pričom jeden dusíkový atóm v rámci uvedeného kruhu vytvára väzbu so sulfonylovou skupinou vo všeobecnom vzorci (I) a tak vytvára sulfónamid,

príчем výraz „substituovaný“ znamená, že uvedené skupiny môžu byť substituované s 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá obsahuje C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylaryl, C₁-C₆-alkylheteroaryl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, primárnu, sekundárnu alebo terciérnu aminoskupinu alebo kvartérnu amoniakovú skupinu, acyl, acyloxy, acylamino, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryl, heteroaryl, karboxyl, kyano, halogén, hydroxy, merkaptó, nitro, sulfoxy, sulfonyl, alkoxy, tioalkoxy, trihalogénmetyl, pričom uvedená substitúcia môže zahŕňať aj situácie, pri ktorých dochádza k vytvoreniu kruhu medzi susednými substituentmi vytvárajúc tak laktámy, laktóny, cyklické anhydridy, acetály, tioacetály alebo aminály,

s podmienkou, ak Ar¹ je 4-chlórfenyl, X je O, R¹ je vodík, Ar² je tienylóva skupina, Y nesmie byť piperazínová skupina, ktorá je *para*-substituovaná difenylmetylom, benzo[1,3]dioxol-5-yl-metylom, 4-metoxifenylom, 2-hydroxyetylom, metylom, a Y nesmie byť piperazín-3,5-dión, ktorý je *para*-substituovaný 2-fenyletylom;

s ďalšou podmienkou, že

ak Ar¹ je 4-chlórfenyl, X je O, R¹ je vodík, Ar² je tienylóva skupina, pričom Y nesmie byť piperazínová skupina, ktorá je *para*-substituovaná 2-hydroxyetylom;

s ďalšou podmienkou, že

ak Y je skupina piperidínoskupina alebo pyrrolidínoskupina, substituovaná v polohe β vzhľadom na piperidínový alebo pyrrolidínový dusík skupinou benzo[5,6]cyklohepta[1,2b]pyridín, alebo benzo[5,6]cyklohept-(3,4)én[1,2b]pyridín, pričom Ar² je tienyl, X je kyslík, R¹ je vodík a n je 1, Ar¹ nemôže byť fenylóva skupina;

s ďalšou podmienkou, že

ak X je kyslík, R¹ je vodík a n je 1, pričom Y je piperazínová skupina, uvedená piperazínová skupina nemôže byť na *para*-dusíku substituovaná skupinou obsahujúcou benzamidín alebo jeho chránenú formu;

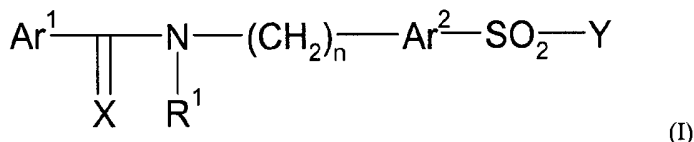
s ďalšou podmienkou,

že zlúčeniny (2-{[2-(benzoylamino)metyl]tiofén}-5-sulfonyl)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*N,N*-dipropylcyklopent-[f]izindol-6-amin a *N*-[[5-[[7-kyano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1*H*-imidazol-4-yl)-metyl]-3-(fenylmetyl)-4*H*-1,4-benzodiazepín-4-yl]sulfonyl]-2-tienyl]-metyl]benzamid a ich hydrochloridy sú vylúčené;

s ďalšou podmienkou, že

ak X je kyslík a Y je 4 až 8-členná nasýtená cyklická alkylová skupina, obsahujúca jeden alebo dva dusíkové atómy; uvedené Y nemôže byť substituované skupinou $-(C=O)N(R,R')$ v polohe α vzhľadom na sulfónamidový dusík.

2. Sulfónamidové deriváty všeobecného vzorca (I)



s ich geometrickými izomérmi, v opticky aktívnej forme ako enantioméry, diastereoméry, ako aj vo forme racemátov a farmaceuticky prípustných solí, v ktorých

Ar^1 je fenyľ, pyridyl, pyrazol, tienyl, furyl, voliteľne substituované C_1 - C_6 -alkylou, C_1 - C_6 -alkoxy, C_2 - C_6 -alkenylovou, C_2 - C_6 -alkinylovou, amino, acylamino, aminokarbonylovou, C_1 - C_6 -alkoxykaronylovou, arylovou, karboxylovou, kyano skupinou, halogénom, hydroxy, nitro, sulfonylovou, sulfoxy, acyloxy skupinou, C_1 - C_6 -tioalkoxy skupinou,

Ar^2 je tienylová alebo furylová skupina,

X je O alebo S, výhodne O;

R^1 je vodík alebo C_{1-6} -alkylová skupina, alebo R^1 tvorí nasýtený alebo nenasýtený päť až šesťčlenný s Ar^1 ; n je celé číslo od 0 do 5;

Y je v rámci všeobecného vzorca (I) nesubstituovaná alebo substituovaná 4 až 12 členná nasýtená cyklická alebo bicyklická alkylová skupina, obsahujúca najmenej jeden dusíkový atóm, pričom jeden dusíkový atóm v rámci uvedeného kruhu vytvára väzbu so sulfonylovou skupinou vo všeobecnom vzorci (I) a tak vytvára sulfónamid,

pričom výraz „substituovaný“ znamená, že uvedené skupiny môžu byť substituované s 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá obsahuje C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylaryl, C_1 - C_6 -alkylheteroaryl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkinyl, primárnu, sekundárnu alebo terciérnu aminoskupinu, alebo kvartérne amoniakové skupiny, acyl, acyloxy, acylamino, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryl, heteroaryl, karboxyl, kyano, halogén, hydroxy, merkpto, nitro, sulfoxy, sulfonyl, alkoxy, tioalkoxy, trihalogénmetyl, pričom uvedená substitúcia môže zahŕňať aj situácie, pri ktorých dochádza k vytvoreniu kruhu medzi susednými substituentmi vytvárajúc tak laktámy, laktóny, cyklické anhydridy, acetály, tioacetály alebo aminály,

s podmienkou, že

ak Y je skupina piperidinoskupina alebo pyrrolidinoskupina, substituovaná v polohe β vzhľadom na piperidínový alebo pyrrolidínový dusík skupinou benzo[5,6]cyklohepta[1,2b]pyridín, alebo benzo[5,6]cyklohept-(3,4)én[1,2b]pyridín, pričom Ar^2 je tienyl, X je kyslík, R^1 je vodík a n je 1, Ar^1 nemôže byť fenylová skupina;

s ďalšou podmienkou, že

ak X je kyslík, R^1 je vodík a n je 1, pričom Y je piperazínová skupina, uvedená piperazínová skupina nemôže byť na para-dusíku substituovaná skupinou obsahujúcou benzamidín alebo jeho chránenú formu;

s ďalšou podmienkou,

že zlúčeniny (2-{[2-(benzoylaminometyl)tiofén]-5-sulfonyl}-1,2,3,5,6,7-hexahydro-N,N-dipropylcyklopent-[f]izoindol-6-amin a N-[[5-[[7-kyano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-yl-metyl)-3-(fenylmetyl)-4H-1,4-benzodiazepín-4-yl]sulfonyl]-2-tienyl]-metyl]benzamid a ich hydrochloridy sú vylúčené;

s ďalšou podmienkou, že

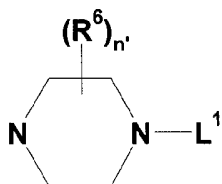
ak X je kyslík a Y je 4 až 8-členná nasýtená cyklická alkylová skupina, obsahujúca jeden alebo dva dusíkové atómy; uvedené Y nemôže byť substituované skupinou $-(C=O)N(R,R')$ v polohe α vzhľadom na sulfónamidový dusík.

3. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých je n celé číslo od 1 do 3.

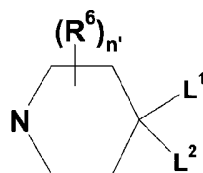
4. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 3, v ktorých je n 1.

5. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v ktorých je X kyslík.

6. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v ktorých je Y piperazínová alebo piperidínová skupina všeobecného vzorca



alebo



kde L^1 a L^2 sú vzájomne nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, C_{1-6} -alifatickej alkylovej skupiny, C_{2-6} -alkenylovej skupiny, C_{2-6} -alkinylovej skupiny, cyklickej C_{4-8} -alkylovej skupiny voliteľne obsahujúcej jeden až tri heteroatómy a voliteľne kondenzované s arylovou alebo heteroarylovou skupinou; alebo L^1 a L^2 sa vzájomne nezávisle jeden od druhého vyberú zo skupiny, ktorá pozostáva z arylovej skupiny, heteroarylovej skupiny, aryl- C_{1-6} -alkylovej skupiny, heteroaryl- C_{1-6} -alkylovej skupiny, skupiny $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NR^3R^3$, $-(SO)R^3$, $-(SO_2)R^3$, $-NSO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$,

pričom R^3 a $R^{3'}$ sú substituenty vzájomne nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa H, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{2-6} -alkenylovú skupinu, arylovú skupinu, heteroarylovú skupinu, aryl- C_{1-6} -alkylovú skupinu, heteroaryl- C_{1-6} -alkylovú skupinu;

uvedené arylové alebo heteroarylové skupiny môžu byť voliteľne substituované skupinou C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkinyl, amino, acylamino, aminokarbonyl, C_{1-6} -alkoxykarbonyl, aryl, karboxyl, kyano, halogén, hydroxy, nitro, sulfonyl, sulfoxy, C_{1-6} -tioalkoxy,

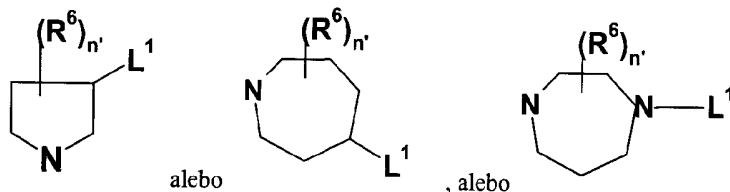
alebo L^1 a L^2 spolu vytvárajú 4 až 8-člennú, substituovanú alebo nesubstituovanú nasýtenú cyklickú alkylovú alebo heteroalkylovú skupinu; a

R^6 je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{1-6} -alkoxylovú skupinu, skupinu OH, halogén, nitro, kyano, sulfonyl, oxo ($=O$); a

n' je celé číslo od 0 do 4.

7. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 6, v ktorých n' je 1 alebo 2.

8. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých Y je pyrrolidínová, azepanová alebo 1,4-diazepanová skupina ďalej uvedeného vzorca



kde L^1 je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, C_{1-6} -alkylovej skupiny, C_{2-6} -alkenylovej skupiny, C_{2-6} -alkinylovej skupiny, cyklickej C_{4-8} -alkylovej skupiny voliteľne obsahujúcej jeden až tri heteroatómy a voliteľne kondenzované s arylovou alebo heteroarylovou skupinou; alebo L^1 a L^2 sa vzájomne nezávisle jeden od druhého vyberú zo skupiny, ktorá pozostáva z arylovej skupiny, heteroarylovej skupiny, aryl- C_{1-6} -alkylovej skupiny, heteroaryl- C_{1-6} -alkylovej skupiny, skupiny $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NR^3R^3$, $-(SO)R^3$, $-(SO_2)R^3$, $-NSO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$;

pričom R^3 a $R^{3'}$ sú substituenty vzájomne nezávisle jeden od druhého vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa H, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{2-6} -alkenylovú skupinu, arylovú skupinu, heteroarylovú skupinu, aryl- C_{1-6} -alkylovú skupinu, heteroaryl- C_{1-6} -alkylovú skupinu;

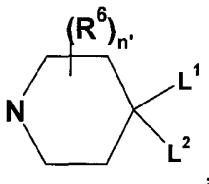
R^6 je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, C_{1-6} -alkylovú skupinu, C_{1-6} -alkoxylovú skupinu, skupinu OH, halogén, nitro, kyano, sulfonyl, oxo ($=O$), sulfoxy, acyloxy, tioalkoxy a n' je celé číslo od 0 do 4.

9. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 8, v ktorých n' je 0.

10. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde Ar^1 je fenyl, voliteľne substituovaný C_{1-6} -alkylom, C_{1-6} -alkoxy, C_{2-6} -alkenylom, C_{2-6} -alkinylom, amino, acylamino, aminokarbonyl, C_{1-6} -alkoxykarbonylom, arylom, karboxylom, kyano, halogénom, hydroxy, nitro, sulfonylom, C_{1-6} -tioalkoxy.

11. Sulfónamidové deriváty podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde Ar^1 je vybrané zo skupiny zahrnujúcej 4-chlórfenyl, nitrofenyl, hydroxyfenyl, alkoxyfenyl, pyridyl, 3,4-dihydroxyfenyl, tiooxydihydropyridínovú skupinu alebo jej tautomér, pyrazolovú skupinu a X je kyslík, R^1 je vodík, n je 1.

12. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 11, kde Y je



kde $(R^6)_n$, L^1 a L^2 sú určené.

13. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 12, v ktorých R^6 je vodík, L^2 je vodík, L^1 je päťčlenná cyklická skupina obsahujúca 3 heteroatómy, alebo L^1 je $-C(O)-R^3$, alebo $-NHR^3$, pričom R^3 je substituent vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva zo skupín C_{1-12} -alkyl, aryl, heteroaryl, aryl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl; uvedené arylové alebo heteroarylové skupiny môžu byť voliteľne substituované halogénom, skupinou hydroxy, nitro, sulfonyl.

14. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 13, v ktorých L^1 znamená 5-člennú cyklickú skupinu obsahujúcu 3 heteroatómy.

15. Sulfónamidové deriváty podľa nároku 14, v ktorých 5-člennou cyklickou skupinou obsahujúcou 3 heteroatómy je triazolový kruh, ktorý môže byť kondenzovaný s arylom alebo s heteroarylom.

16. Sulfónamidový derivát podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, vybraný z nasledujúcej skupiny zahrnujúcej:

- (1)(1) 4-chlór-*N*-[5-(piperazín-1-sulfonyl)-tiofén-2-ylmetyl]-benzamid,
- (2) 4-chlór-*N*-{5-[4-(3-trifluórmétánsulfonyl-fenylamino)-piperidín-1-sulfonyl]-tiofén-2-ylmetyl}-benzamid,
- (3) 4-chlór-*N*-{5-[(4-pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (4) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(4-fluórbenzoyl)-piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (5) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(4-(trifluórmetyl)-fenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (6) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2-nitrofenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (7) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(4-nitrofenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (8) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2-furoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (9) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(4-hydroxyfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (10) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2-oxo-2-pyrolidín-1-yletyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (11) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2-morfolín-4-yl-2-oxoetyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (12) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(pyridín-4-ylmetyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (13) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2-tién-2-yletyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (14) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(3,5-dimetoxyfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (15) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(cyklohexylmetyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (16) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2-metoxyfenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (17) *N*-{5-[[4-(benzylpiperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-4-chlórbenzamid,
- (18) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2-fenyletyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (19) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(4-fluórbenzyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (20) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2-kyanofenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (21) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(4-chlór-3-(trifluórmetyl)fenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (22) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(3-piperidín-1-ylpropyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (23) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(4-chlór-2-nitrofenyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (24) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(6-metylpyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (25) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(4-hydroxy-4-fenylpiperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (26) *N*-{5-[[4-(benzoylpiperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-4-chlórbenzamid,
- (27) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (28) *N*-{5-[[4-(benzylpiperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-4-chlórbenzamid,
- (29) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (30) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2-(metylanilino)-2-oxoetyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (31) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(hydroxy(difenyl)metyl)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (32) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(3-kyanopyrazín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (33) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(5-nitropyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (34) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (35) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (36) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(3-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (37) 4-chlór-*N*-{5-[[4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-ylmetyl}-benzamid,
- (38) metyl 5-{4-[[5-[[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl]tién-2-yl]sulfonyl]piperazín-1-yl}-7-(trifluórmetyl)-tieno[3,2-*b*]pyridín-3-karboxylát,
- (39) etyl-2-{4-[[5-[[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl]tién-2-yl]sulfonyl]piperazín-1-yl}-5-kyano-6-metyl-*N*-kotiínát,

- (40) 4-chlór-*N*-{[5-(4-[5-kyano-4,6-bis(dimetylamino)pyridín-2-yl]piperazín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (41) 4-chlór-*N*-{[5-(4-[6-metyl-2-(trifluórmetyl)chinolín-4-yl]piperazín-1-yl)-sulfonyl]-tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (42) *terc*-butyl-4-[(5-{[(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-karboxylát,
- (43) kyselina 2-{4-[(5-{[(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl}-8-etyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2.3-*d*]pyrimidín-6-karboxylová,
- (44) kyselina 7-{4-[(5-{[(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl}-1-etyl-6-fluór-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naftyridín-3-karboxylová,
- (45) kyselina 7-{4-[(5-{[(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl)sulfonyl]piperazín-1-yl}-1-etyl-6-fluór-4-oxo-1,4-dihydrochinolín-3-karboxylová,
- (46) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxín-2-ylkarbonyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (47) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-[(2*E*)-3-fenylprop-2-enyl]piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]-metyl}-benzamid,
- (48) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (49) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3,4,5-trimetoxyfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (50) *N*-{[5-{[4-(4-*terc*-butylbenzyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
- (51) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-fluórfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (52) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(2-hydroxyfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (53) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl]piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]-metyl}-benzamid,
- (54) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(5-kyanopyridín-2-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (55) *terc*-butyl-1-{[5-{[(4-chlórbenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl-karbamat,
- (56) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(fenylpiperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (57) 4-chlór-*N*-{[5-(piperidín-1-ylsulfonyl)tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (58) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(1-naftyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (59) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3,4-dichlórfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (60) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3-(trifluórmetyl)fenyl]piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (61) 4-chlór-*N*-{[5-{[3-hydroxy-4-[3-(trifluórmetyl)fenyl]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (62) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(2-metylfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}benzamid,
- (63) *N*-{[5-{[(1*R*,4*R*)-5-benzyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-4-chlórbenzamid,
- (64) *N*-{[5-{[4-(benzyloxy)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-4-chlórbenzamid,
- (65) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(2-chlórdibenzo[b.f][1.4]oxazepín-1-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
- (66) *N*-(4-chlórfenyl)-2-(5-{[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-ylsulfonyl}acetamid,
- (67) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-hydroxypiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (68) *N*-{[5-{[4-(4-acetylfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-4-chlórbenzamid,
- (69) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3,5-dichlórpýridín-4-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]-metyl}benzamid,
- (70) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3-metoxyfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}benzamid,
- (71) *N*-{[5-{[4-(benzyl-4-hydroxypiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl]-4-chlórbenzamid,
- (72) *N*-{[5-{[4-(2-*terc*-butyl-1*H*-indol-5-yl)amino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]-metyl]-4-chlórbenzamid,
- (73) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-[(fenylacetyl)amino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (74) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(tetrahydrofurán-2-ylkarbonyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (75) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(6-chlórpýridín-2-yl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (76) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-chlórfenyl)piperazín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (77) *N*-{[5-{[4-(2*H*-1,2,3-benzotriazol-2-yl)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-4-chlórbenzamid,
- (78) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-chlórbenzoyl)piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (79) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(fenoxypiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl]metyl}-benzamid,
- (80) *N*-{[5-{[4-(benzyl(metyl)amino]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-4-chlórbenzamid,
- (81) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-[3-(2,4-dichlórfenyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]piperidín-1-yl]-sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,

- (82) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(5-tién-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl]piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (83) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2,3,4,5,6-pentametylbenzoyl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (84) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(fenylacetyl)-1,4-diazepan-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (85) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(4-metoxifenyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]piperidín-1-yl}sulfonyl)-tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (86) *N*-[(5-{[4-(anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-4-chlór-benzamid,
 (87) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(3-fenyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-piperazín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (88) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2-fenyletyl)-piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (89) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(heptylpiperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-4-chlór-benzamid,
 (90) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(oktylpiperazín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-4-chlór-benzamid,
 (91) *N*-[(5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 (92) 2-(5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)-*N*-(4-chlórfenyl)acetamid,
 (93) kyselina 2-{1-[(5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-2*H*-1,2,3-benzotriazol-5-karboxylová,
 (94) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(5-chlór-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl}sulfonyl)-tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (95) metyl-1-{1-[(5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-karboxylát,
 (96) metyl-1-{1-[(5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-karboxylát,
 (97) metyl-2-{1-[(5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-karboxylát,
 (98) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(6-chlór-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-piperidín-1-yl}sulfonyl)-tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (99) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(5-(trifluórmetyl)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]piperidín-1-yl)-sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (100) *N*-[(5-{[4-(7-aza-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 (101) kyselina 1-{1-[(5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-karboxylová,
 (102) kyselina 1-{1-[(5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-karboxylová,
 (103) *N*-[(5-{[4-(2-amino-9*H*-purín-9-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 (104) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(9*H*-purín-9-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (105) *N*-[(5-{[4-(6-amino-9*H*-purín-9-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 (106) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(6-nitro-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]benzamid,
 (107) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]benzamid,
 (108) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (109) *N*-[(5-{[4-(1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-4-chlór-benzamid,
 (110) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (111) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(3-(trifluórmetyl)anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (112) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(3-(dimetylamino)anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (113) metyl-3-{1-[(5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-amino)benzoát,
 (114) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(3-(metylsulfanyl)anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (115) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(3-nitroanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (116) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2-metoxyanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (117) 3-{1-[(5-{[4-(4-chlórbenzoyl)amino]metyl)tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl}-amino)-benzamid,
 (118) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2-(trifluórmetyl)anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (119) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2-nitro-4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl)-sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid,
 (120) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(4-chlóranilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (121) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(4-(trifluórmetyl)anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (122) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid,
 (123) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2-nitroanilino)piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid,

- (124) *N*-{[5-(4-(aminokarbonyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
 (125) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]-metyl}-4-chlórbenzamid,
 (126) *N*-{[4-(3-chlóránilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-3-nitrobenzamid,
 5 (127) 4-chlór-*N*-{[4-(3-chlóránilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (128) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-metoxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (129) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-(metylsulfonyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}benzamid,
 (130) *N*-{[5-(4-(3-amino(imino)metyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
 (131) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-(2-hydroxyetyl)sulfonyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}benzamid,
 10 (132) *N*-{[5-(4-(2-aminoanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-4-chlórbenzamid,
 (133) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(2-hydroxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (134) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (135) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-(trifluórmetyl)sulfonyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}benzamid,
 15 (136) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-toluidino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (137) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl]amino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]-metyl}benzamid,
 (138) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 20 (139) *N*-{[5-(4-(3-*tert*-butylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-4-chlór-benzamid,
 (140) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(2-propylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (141) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzotién-5-yl)amino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (142) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 25 (143) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(4-propylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (144) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-nitropyridín-2-yl]amino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]-metyl]-benzamid,
 (145) *N*-{[5-(4-(3-aminopyridín-2-yl]amino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
 (146) *N*-{[5-(4-(1,1'-bifenyl)-3-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-4-chlórbenzamid,
 30 (147) *N*-{[5-(4-(3-benzylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-4-chlórbenzamid,
 (148) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(pyrimidín-2-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (149) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(4-(morfolin-4-sulfonyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 (150) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(4-(trifluórmetyl)pyrimidín-2-yl]amino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-tién-2-yl]metyl}-benzamid,
 35 (151) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (152) *N*-{[5-(4-(3-(butylamino)sulfonyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]-metyl}-4-chlórbenzamid,
 (153) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-etylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (154) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 40 (155) *N*-{[5-(4-(3-(aminosulfonyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
 (156) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(chinolín-5-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (157) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(chinolín-8-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (158) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-propylfenoxy)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 45 (159) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(2*E*)-3-fenylprop-2-enoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]-metyl}benzamid,
 (160) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(4-nitrobenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}benzamid,
 (161) *N*-{[5-(4-(benzoylpiperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl}-4-chlórbenzamid,
 (162) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(4-(trifluórmetyl)benzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]-metyl}benzamid,
 (163) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(4-(dimetylamino)benzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]-metyl}benzamid,
 50 (164) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(2-fluórbenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (165) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(2,6-difluórbenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (166) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(3-fluórbenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,
 (167) 4-chlór-*N*-{[5-(4-(2-naftoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl]metyl]-benzamid,

- (168) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(1-naftoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (169) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2-nitrobenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (170) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(pyridín-3-ylkarbonyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (171) *N*-[(5-{[4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ylkarbonyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-4-chlór-
 5 benzamid,
 (172) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (173) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2,4,6-trifluorobenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (174) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2,6-dichlórbenzoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (175) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(heptanoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 10 (176) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(chinolín-8-ylsulfonyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (177) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-{(trifluórmetyl)sulfonyl}anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-
 benzamid,
 (178) *N*-[(5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (179) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-{(trifluórmetyl)sulfonyl}anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-
 15 benzamid,
 (180) *N*-[(5-{[4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (181) *N*-[(5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (182) *N*-[(5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (183) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-{(trifluórmetyl)sulfonyl}anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-
 20 benzamid,
 (184) *N*-[(5-{[4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (185) *N*-[(5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (186) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-metoxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (187) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 25 (188) *N*-[(5-{[4-(3-(dimetylamino)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (189) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (190) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-(metylsulfanyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (191) *N*-[(5-{[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (192) metyl-3-{[1-(5-{[4-(3-nitrobenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl]-amino}benzoát,
 30 (193) *N*-[(5-{[4-(3-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (194) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-nitroanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid,
 (195) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(2-metoxyanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (196) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (197) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(2-nitroanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 35 (198) *N*-[(5-{[4-(4-chlóranilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (199) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(4-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (200) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(4-(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino]piperidín-1-yl)sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-
 benzamid,
 (201) *N*-[(5-{[4-(4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 40 (202) *N*-[(5-{[4-(3-propylanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
 (203) *N*-[(5-{[4-(3-chlóranilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (204) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-metoxyanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (205) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (206) *N*-[(5-{[4-(3-(dimetylamino)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 45 (207) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-propylanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (208) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (209) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-(metylsulfanyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
 (210) *N*-[(5-{[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-4-nitrobenzamid,
 (211) metyl-3-{[1-(5-{[4-(4-nitrobenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl]-amino}benzoát,
 50 (212) 3-{[1-(5-{[4-(4-nitrobenzoyl)amino]metyl}tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl]amino}-benzamid,
 (213) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-nitroanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]benzamid,
 (214) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(2-metoxyanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 (215) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,

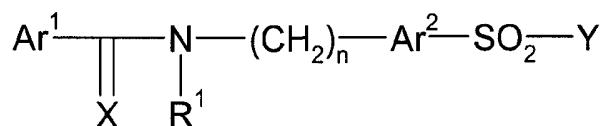
- (216) 4-nitro-*N*-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)benzamid,
 (217) *N*-[{5-[(4-{4-chloranilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-4-nitrobenzamid,
 (218) 4-nitro-*N*-[{5-[(4-{4-(trifluórmetyl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 (219) 4-nitro-*N*-({5-[(4-{4-(trifluórmetyl)sulfonyl}anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)benz-
 5 amid,
 (220) *N*-[{5-[(4-{4-(aminokarbonyl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-4-nitrobenzamid,
 (221) *N*-[{5-[(4-{4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-4-nitrobenzamid,
 (222) *N*-[{5-[(4-{3-[amino(imino)metil]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-3-nitrobenzamid,
 (223) *N*-({5-[(4-{3-[(2-hidroxyetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)-3-nitrobenz-
 10 amid,
 (224) *N*-({5-[(4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)-3-nitrobenzamid,
 (225) *N*-({5-[(4-{3-[(2-hidroxyetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)-4-nitrobenz-
 amid,
 (226) *N*-({5-[(4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)-4-nitrobenzamid,
 15 (227) *N*-({5-[(4-{3-[amino(imino)metil]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)-4-nitrobenzamid,
 (228) 3-nitro-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)benz-
 amid,
 (229) 4-nitro-*N*-({5-[(4-{3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)benz-
 amid,
 20 (230) 3-nitro-*N*-[{5-[(4-{(3-nitropiridín-2-yl)amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 (231) *N*-[{5-[(4-{(2,2-dioxido-1,3-dihidro-2-benzotién-5-yl)amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}me-
 tyl]-3-nitrobenzamid,
 (232) *N*-[{5-[(4-{2,3-dihidro-1*H*-indén-5-ylamino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-3-nitrobenz-
 amid,
 25 (233) 3-nitro-*N*-[{5-[(4-{2-propylanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 (234) 3-nitro-*N*-[{5-[(4-{4-propylanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 (235) *N*-[{5-[(4-{3-*terc*-butylanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-3-nitrobenzamid,
 (236) 3-nitro-*N*-[{5-[(4-{3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 (237) 3-nitro-*N*-[{5-[(4-{2-fenyletil}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 30 (238) *N*-({5-[(4-{3-chlor-5-(trifluórmetyl)piridín-2-yl}amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)-3-
 nitrobenzamid,
 (239) *N*-[{5-[(4-{[1,1'-bifenil]-3-ylamino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-3-nitrobenzamid,
 (240) *N*-[{5-[(4-{3-benzylanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-3-nitrobenzamid,
 (241) 3-nitro-*N*-[{5-[(4-{3-(morfolín-4-sulfonyl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 35 (242) 3-nitro-*N*-[{5-[(4-{3-propylfenoxy}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]benzamid,
 (243) 4-nitro-*N*-[{5-[(4-{pirimidín-2-ylamino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 (244) *N*-[{5-[(4-{(3-aminopiridín-2-yl)amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-4-nitrobenzamid,
 (245) 4-nitro-*N*-[{5-[(4-{(3-nitropiridín-2-yl)amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]benzamid,
 (246) *N*-[{5-[(4-{2,3-dihidro-1*H*-indén-5-ylamino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-4-nitrobenz-
 40 amid,
 (247) 4-nitro-*N*-[{5-[(4-{2-propylanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]benzamid,
 (248) 4-nitro-*N*-[{5-[(4-{4-propylanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 (249) *N*-[{5-[(4-{3-*terc*-butylanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-4-nitrobenzamid,
 (250) 4-nitro-*N*-[{5-[(4-{3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 45 (251) 4-nitro-*N*-[{5-[(4-{2-fenyletil}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 (252) *N*-({5-[(4-{3-chlor-5-(trifluórmetyl)piridín-2-yl}amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil)-4-
 nitrobenzamid,
 (253) *N*-[{5-[(4-{[1,1'-bifenil]-3-ylamino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-4-nitrobenzamid,
 (254) *N*-[{5-[(4-{3-benzylanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-4-nitrobenzamid,
 50 (255) 4-nitro-*N*-[{5-[(4-{3-(morfolín-4-sulfonyl)anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 (256) *N*-[{5-[(4-{2-aminoanilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-3-nitrobenzamid,
 (257) 3-nitro-*N*-[{5-[(4-{pirimidín-2-ylamino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-benzamid,
 (258) *N*-[{5-[(4-{(3-aminopiridín-2-yl)amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl}metil]-3-nitrobenzamid,

- (259) *N*-(5-[(4-{2-nitro-4-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl)-metoxybenzamid,
- (260) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (261) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-{[4-(trifluórmetyl)pyrimidín-2-yl]amino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl)-benzamid,
- (262) *N*-[(5-{[4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-3-nitrobenzamid,
- (263) *N*-[(5-{[4-{[4-(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)-metyl]-3-nitrobenzamid,
- (264) *N*-[(5-{[4-(3-etylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
- (265) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (266) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-propylfenoxi)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (267) *N*-[(5-{[4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
- (268) *N*-[(5-{[4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (269) 2-hidroxi-*N*-[(5-{[4-{[4-(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl)-benzamid,
- (270) *N*-[(5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (271) *N*-[(5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-2-hidroxi-*N*-benzamid,
- (272) *N*-[(5-{[4-{[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino}piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
- (273) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(3-metoxianilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (274) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(3-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
- (275) *N*-[(5-{[4-(3-(dimetylaminó)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (276) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-nitrobenzamid,
- (277) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(3-(metylsulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]benzamid,
- (278) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(3-(metylsulfanyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]benzamid,
- (279) *N*-[(5-{[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (280) metyl-3-(1-[(5-{[4-(3-metoxibenzoyl)amino]metyl]tién-2-yl)sulfonyl]piperidín-4-yl)amino)benzoát,
- (281) *N*-[(5-{[4-(3-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (282) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(2-metoxianilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (283) *N*-[(5-{[4-(3-nitroanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (284) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(2-(trifluórmetyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-benzamid,
- (285) *N*-[(5-{[4-(2-nitroanilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (286) *N*-[(5-{[4-(4-(aminokarbonyl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (287) *N*-[(5-{[4-(4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (288) *N*-[(5-{[4-(3-chloranilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (289) *N*-[(5-{[4-(4-chloranilino]piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (290) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-{[4-(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl)-benzamid,
- (291) *N*-[(5-{[4-(3-[amino(imino)metyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (292) *N*-[(5-{[4-(3-[(2-hidroxietyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)-metyl]-3-metoxibenzamid,
- (293) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl)-benzamid,
- (294) *N*-[(5-{[4-(4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (295) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(3-[(trifluórmetyl)sulfanyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl)-benzamid,
- (296) *N*-[(5-{[4-(4-hidroxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (297) 3-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-[(trifluórmetyl)sulfanyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid,
- (298) 4-nitro-*N*-[(5-{[4-(3-[(trifluórmetyl)sulfanyl]anilino}piperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid,
- (299) *N*-[(5-{[4-(2-hidroxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (300) 3-metoxi-*N*-[(5-{[4-(pyrimidín-2-ylamino)piperidín-1-yl]sulfonyl}tién-2-yl)-metyl]-benzamid,

- (301) *N*-{[5-({4-[(3-aminopyridín-2-yl)amino]piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl}-3-metoxibenzamid,
- (302) *N*-{[5-({4-[(3-nitropyridín-2-yl)amino]piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (303) *N*-{[5-({4-[(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzotién-5-yl)amino]piperidín-1-yl}-sulfonyl)tién-2-yl)metyl}-3-metoxibenzamid,
- 5 (304) *N*-{[5-({4-(2,3-dihydro-1*H*-indén-5-ylamino)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-3-metoxibenzamid,
- (305) 3-metoxi-*N*-{[5-({4-(2-propylanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (306) 3-metoxi-*N*-{[5-({4-(4-propylanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (307) *N*-{[5-({4-(3-*tert*-butylanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- 10 (308) *N*-{[5-({4-[(3-chlór-5-(trifluórmetyl)pyridín-2-yl)amino]piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (309) 3-metoxi-*N*-{[5-({4-[(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (310) *N*-{[5-({4-[(1,1'-bifenyl)-3-ylamino]piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (311) 3-metoxi-*N*-{[5-({4-(3-propylfenoxy)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- 15 (312) 3-metoxi-*N*-{[5-({4-[(3-morfolín-4-sulfonyl)anilino]piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (313) 3-metoxi-*N*-{[5-({4-(2-fenyletyl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (314) *N*-{[5-({4-(3-benzylanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (315) 3-metoxi-*N*-{[5-({4-(3-fenylpropyl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- 20 (316) 3-metoxi-*N*-{[5-({4-[(4-(trifluórmetyl)pyrimidín-2-yl)amino]piperidín-1-yl}-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]benzamid,
- (317) *N*-{[5-({4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-3-metoxibenzamid,
- (318) *N*-{[5-({4-[(3-(butylamino)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)-metyl]-3-metoxibenzamid,
- 25 (319) *N*-{[5-({4-(3-etylanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (320) 3-metoxi-*N*-{[5-({4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-ylamino)piperidín-1-yl}-sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-benzamid,
- (321) *N*-{[5-({4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-5-nitro-1*H*-pyrazol-3-karboxamid,
- 30 (322) *N*-{[5-({4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-karboxamid,
- (323) *N*-{[5-({4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-2-tioxo-1,2-dihidropiridín-3-karboxamid,
- 35 (324) *N*-{[5-({4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3,4-dihidroxybenzamid,
- (325) *N*-{[5-({4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-pyridín-2-karboxamid,
- (326) *N*-{[5-({4-(hexyloxy)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- (327) *N*-{[5-({4-(heptanoyl)piperidín-1-yl}sulfonyl)tién-2-yl)metyl]-3-metoxibenzamid,
- 40 (328) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(3-propylanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]benzamid,
- (329) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(3-chlóranilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]benzamid,
- (330) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(3-metoxyanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]-benzamid,
- (331) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(3-(trifluórmetyl)anilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]-benzamid,
- (332) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(3-(dimetylamino)anilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]-benzamid,
- 45 (333) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(3-(metylsulfonyl)anilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]-benzamid,
- (334) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(3-(metylsulfanyl)anilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]-benzamid,
- (335) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(3-(aminosulfonyl)anilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]-4-chlórbenzamid,
- (336) metyl-3-({1-([5-({4-(4-chlórbenzoyl)amino)metyl]-2-furyl)sulfonyl]piperidín-4-yl)-amino)benzoát,
- 50 (337) 3-({1-([5-({4-(4-chlórbenzoyl)amino)metyl]-2-furyl)sulfonyl]piperidín-4-yl)amino)-benzamid,
- (338) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(3-nitroanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]-benzamid,
- (339) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(2-metoxyanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]benzamid,
- (340) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(2-(trifluórmetyl)anilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]-benzamid,
- (341) 4-chlór-*N*-{[5-({4-(2-nitroanilino)piperidín-1-yl}sulfonyl)-2-furyl)metyl]-benzamid,

- (342) 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(4-chlóranilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid,
 (343) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-(trifluórmetyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-benzamid,
 (344) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-benzamid,
 5 (345) *N*-{[5-{[4-(4-(aminokarbonyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 (346) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(1,3-ditiolan-2-yl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid,
 (347) *N*-{[5-{[4-(3-[amino(imino)metyl]anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 (348) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]-benzamid,
 10 (349) *N*-{[5-{[4-(4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 (350) 4-nitro-*N*-{[5-{[4-(3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)metyl]benzamid,
 (351) 4-chlór-*N*-{[5-{[3-(3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)pyrolidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid,
 15 (352) 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3-[(trifluórmetyl)sulfonyl]anilino)azepan-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid.
 17. Sulfónamidový derivát podľa nároku 11, vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa:
 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(2,4-difluórbenzoyl)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 4-chlór-*N*-[(5-{[4-(fénylacetyl)-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid,
N-{[5-{[4-(4-anilinopiperidín-1-yl)sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 20 *N*-{[5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
N-{[5-{[4-(1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-4-chlórbenzamid,
 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3-propylanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-benzamid,
 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(4-chlóranilino)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid,
 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(3-(2-hydroxyetyl)sulfonyl]anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid,
 25 *N*-{[5-{[4-(3-(aminosulfonyl)anilino)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-4-chlór-benzamid,
 4-chlór-*N*-{[5-{[4-(1-naftoyl)piperazín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid,
 4-nitro-*N*-{[5-{[4-(3-metoxyanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]benzamid,
 metyl-3-{[1-(5-{[4-(4-nitrobenzoyl)amino)metyl]tién-2-yl]sulfonyl]piperidín-4-yl]amino}-benzoát,
N-{[5-{[4-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-2-hydroxybenzamid,
 30 *N*-{[5-{[4-(2-nitroanilino)piperidín-1-yl]sulfonyl]tién-2-yl)metyl]-3-metoxybenzamid.

18. Použitie sulfónamidových derivátov všeobecného vzorca (I)



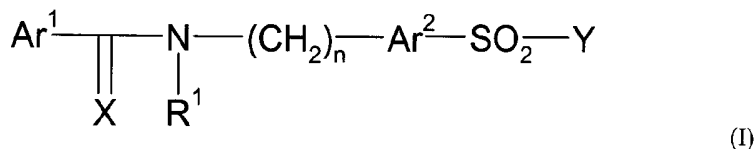
(I)

- 35 s ich geometrickými izomérmi, v opticky aktívnej forme, ako sú enantioméry, diastereoméry ako aj vo forme racemátov a farmaceuticky prípustných solí,
 v ktorých
 Ar¹ je fenyľ, pyridyl, pyrazol, tienyl, furyl, voliteľne substituované C₁-C₆-alkylou, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenylovou, C₂-C₆-alkinylovou, amino, acylamino, aminokarbonylovou, C₁-C₆-alkoxykaronylovou, arylovou,
 40 karboxylovou, kyano skupinou, halogénom, hydroxy, nitro, sulfonylovou, sulfoxy, acyloxy skupinou, C₁-C₆-tioalkoxy skupinou,
 Ar² je tienylová alebo furylová skupina,
 X je O alebo S;
 R¹ je vodík alebo C₁₋₆-alkyllová skupina, alebo R¹ tvorí nasýtený alebo nenasýtený päť až šesť členný s Ar¹;
 45 n je celé číslo od 0 do 5;
 Y je v rámci všeobecného vzorca (I) nesubstituovaná alebo substituovaná 4 až 12-členná nasýtená cyklická alebo bicyklická alkylová skupina, obsahujúca najmenej jeden dusíkový atóm, pričom jeden dusíkový atóm v rámci uvedeného kruhu vytvára väzbu so sulfonylovou skupinou vo všeobecnom vzorci (I) a tak vytvára sulfónamid,
 50 pričom výraz „substituovaný“ znamená, že uvedené skupiny môžu byť substituované s 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá obsahuje C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylaryl, C₁-C₆-alkylheteroaryl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, primárnu, sekundárnu alebo terciérnu aminoskupinu, alebo kvartérnu amoniakovú skupinu, acyl, acyloxy, acylamino, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryl, heteroaryl, karboxyl, kyano, halogén, hydroxy, merkaptó, nitro, sulfoxy, sulfonyl, alkoxy, tioalkoxy, trihalogénmetyl, pričom uvedená substitúcia môže

zahŕňať aj situácie, pri ktorých dochádza k vytvoreniu kruhu medzi susednými substituentmi vytvárajúc tak laktámy, laktóny, cyklické anhydridy, acetály, tioacetály alebo aminály, s vylúčením (2-{{2-(benzoylaminometyl)tiofén]-5-sulfonyl}-1,2,3,5,6,7-hexahydro-*N,N*-dipropylcyklopent-[f]izindol-6-aminu,

na výrobu lieku na liečenie neurónových porúch vrátane epilepsie, Alzheimerovej choroby, Huntingtonovej choroby, Parkinsonovej choroby, chorôb sietnice, poškodenia miechy, úrazu hlavy.

19. Použitie sulfónamidových derivátov všeobecného vzorca (I)



s ich geometrickými izomérmi, v opticky aktívnej forme, ako sú enantioméry, diastereoméry, ako aj vo forme racemátov a farmaceuticky prípustných solí, v ktorých

Ar^1 je fenyľ, pyridyl, pyrazol, tienyl, furyľ, voliteľne substituované C_1 - C_6 -alkylou, C_1 - C_6 -alkoxy, C_2 - C_6 -alkenylou, C_2 - C_6 -alkinylou, amino, acylamino, aminokarbonylovou, C_1 - C_6 -alkoxykaronylovou, arylovou, karboxylovou, kyano skupinou, halogénom, hydroxy, nitro, sulfonylovou, sulfoxy, acyloxy skupinou, C_1 - C_6 -tioalkoxy skupinou,

Ar^2 je tienylová alebo furylová skupina,

X je O alebo S;

R^1 je vodík alebo C_{1-6} -alkylová skupina, alebo R^1 tvorí nasýtený alebo nenasýtený päť až šesťčlenný s Ar^1 ; n je celé číslo od 0 do 5;

Y je v rámci všeobecného vzorca (I) nesubstituovaná alebo substituovaná 4 až 12 členná nasýtená cyklická alebo bicyklická alkylová skupina, obsahujúca najmenej jeden dusíkový atóm, pričom jeden dusíkový atóm v rámci uvedeného kruhu vytvára väzbu so sulfonylovou skupinou vo všeobecnom vzorci (I) a tak vytvára sulfónamid,

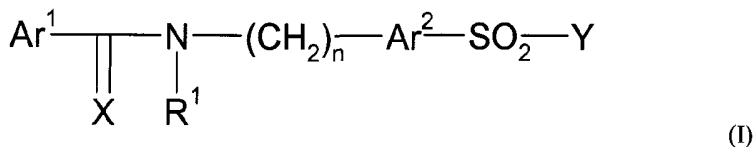
pričom výraz „substituovaný“ znamená, že uvedené skupiny môžu byť substituované s 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá obsahuje C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylaryl, C_1 - C_6 -alkylheteroaryl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkinyl, primárnu, sekundárnu alebo terciérnu aminoskupinu, alebo kvartérne amoniakové skupiny, acyl, acyloxy, acylamino, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryl, heteroaryl, karboxyl, kyano, halogén, hydroxy, merkaptó, nitro, sulfoxy, sulfonyl, alkoxy, tioalkoxy, trihalogénmetyl, pričom uvedená substitúcia môže zahŕňať aj situácie, pri ktorých dochádza k vytvoreniu kruhu medzi susednými substituentmi vytvárajúc tak laktámy, laktóny, cyklické anhydridy, acetály, tioacetály alebo aminály,

s podmienkou, že

ak X je kyslík a Y je 4 až 8 členná nasýtená cyklická alkylová skupina, obsahujúca jeden alebo dva dusíkové atómy; uvedené Y nemôže byť substituované skupinou $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R},\text{R}')$ v polohe α vzhľadom na sulfónamidový dusík,

na výrobu lieku na liečenie autoimunitných ochorení vrátane sklerózy multiplex, zápalových črevných ochorení (IBD), reumatoidnej artritídy, astmy, septického šoku, rejeckie transplantátu.

20. Použitie sulfónamidových derivátov všeobecného vzorca (I)



s ich geometrickými izomérmi, v opticky aktívnej forme, ako sú enantioméry, diastereoméry, ako aj vo forme racemátov a farmaceuticky prípustných solí,

v ktorých

Ar^1 je fenyľ, pyridyl, pyrazol, tienyl, furyľ, voliteľne substituované C_1 - C_6 -alkylou, C_1 - C_6 -alkoxy, C_2 - C_6 -alkenylou, C_2 - C_6 -alkinylou, amino, acylamino, aminokarbonylovou, C_1 - C_6 -alkoxykaronylovou, arylovou, karboxylovou, kyano skupinou, halogénom, hydroxy, nitro, sulfonylovou, sulfoxy, acyloxy skupinou, C_1 - C_6 -tioalkoxy skupinou,

Ar^2 je tienylová alebo furylová skupina,

X je O alebo S;

R^1 je vodík alebo C_{1-6} -alkylová skupina, alebo R^1 tvorí nasýtený alebo nenasýtený päť až šesťčlenný s Ar^1 ;

n je celé číslo od 0 do 5;

Y je v rámci všeobecného vzorca (I) nesubstituovaná alebo substituovaná 4 až 12-členná nasýtená cyklická alebo bicyklická alkylová skupina, obsahujúca najmenej jeden dusíkový atóm, pričom jeden dusíkový atóm v rámci uvedeného kruhu vytvára väzbu so sulfonylovou skupinou vo všeobecnom vzorci (I) a tak vytvára sulfónamid,

pričom výraz „substituovaný“ znamená, že uvedené skupiny môžu byť substituované s 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá obsahuje C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylaryl, C₁-C₆-alkylheteroaryl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, primárnu, sekundárnu alebo terciérnu aminoskupinu, alebo kvartérne amoniakové skupiny, acyl, acyloxy, acylamino, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryl, heteroaryl, karboxyl, kyano, halogén, hydroxy, merkaptó, nitro, sulfoxy, sulfonyl, alkoxy, tioalkoxy, trihalogénmetyl, pričom uvedená substitúcia môže zahŕňať aj situácie, pri ktorých dochádza k vytvoreniu kruhu medzi susednými substituentmi vytvárajúc tak laktámy, laktóny, cyklické anhydridy, acetály, tioacetály alebo aminály,

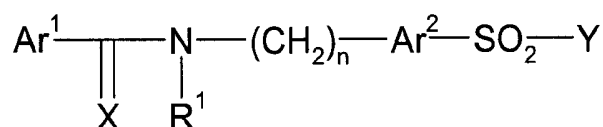
s podmienkou, že

ak Y je skupina piperidinoskupina alebo pyrrolidinoskupina, substituovaná v polohe β vzhľadom na piperidínový alebo pyrrolidínový dusík skupinou benzo[5,6]cyklohepta[1,2b]pyridín, alebo benzo[5,6]cyklohept-(3,4)én[1,2b]pyridín, pričom Ar² je tienyl, X je kyslík, R¹ je vodík a n je 1, Ar¹ nemôže byť fenylová skupina;

s vylúčením N-[[5-[[7-kyano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-yl-metyl)-3-(fenylmetyl)-4H-1,4-benzodiazepín-4-yl]sulfonyl]-2-tienyl]-metyl]benzamid a jeho hydrochloridu,

na výrobu lieku na liečenie rakoviny vrátane rakoviny prsníkov, kolorektálnej rakoviny, pankreatickej rakoviny.

21. Použitie sulfónamidových derivátov všeobecného vzorca (I)



(I)

s ich geometrickými izomérmi, v opticky aktívnej forme, ako sú enantioméry, diastereoméry ako aj vo forme racemátov a farmaceuticky prípustných solí,

v ktorých

Ar¹ je fenyľ, pyridyl, pyrazol, tienyl, furyl, voliteľne substituované C₁-C₆-alkylou, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenylou, C₂-C₆-alkinylou, amino, acylamino, aminokarbonylovou, C₁-C₆-alkoxykaronylovou, arylovou, karboxylovou, kyano skupinou, halogénom, hydroxy, nitro, sulfonylovou, sulfoxy, acyloxy skupinou, C₁-C₆-tioalkoxy skupinou,

Ar² je tienylová alebo furylová skupina,

X je O alebo S;

R¹ je vodík alebo C₁-C₆-alkylová skupina, alebo R¹ tvorí nasýtený alebo nenasýtený päť až šesť členný s Ar¹; n je celé číslo od 0 do 5;

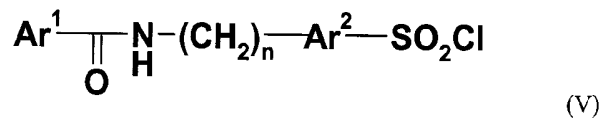
Y je v rámci všeobecného vzorca (I) nesubstituovaná alebo substituovaná 4 až 12-členná nasýtená cyklická alebo bicyklická alkylová skupina, obsahujúca najmenej jeden dusíkový atóm, pričom jeden dusíkový atóm v rámci uvedeného kruhu vytvára väzbu so sulfonylovou skupinou vo všeobecnom vzorci (I) a tak vytvára sulfónamid,

pričom výraz „substituovaný“ znamená, že uvedené skupiny môžu byť substituované s 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá obsahuje C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylaryl, C₁-C₆-alkylheteroaryl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, primárnu, sekundárnu alebo terciérnu aminoskupinu, alebo kvartérne amoniakové skupiny, acyl, acyloxy, acylamino, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryl, heteroaryl, karboxyl, kyano, halogén, hydroxy, merkaptó, nitro, sulfoxy, sulfonyl, alkoxy, tioalkoxy, trihalogénmetyl, pričom uvedená substitúcia môže zahŕňať aj situácie, pri ktorých dochádza k vytvoreniu kruhu medzi susednými substituentmi vytvárajúc tak laktámy, laktóny, cyklické anhydridy, acetály, tioacetály alebo aminály,

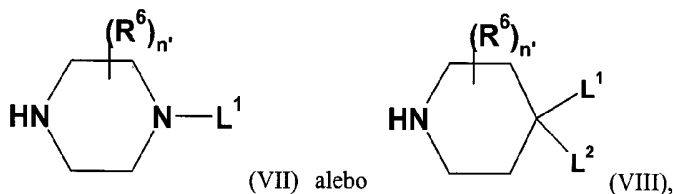
na výrobu lieku na liečenie srdcovo-cievnych ochorení vrátane mŕtvice, artériosklerózy, infarktu myokardu, myokardiálneho reperfúzneho poškodenia.

22. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje najmenej jeden sulfónamidový derivát podľa ktoréhokoľvek z nárokov 2 až 17 a farmaceuticky prípustný nosič, riedidlo alebo pomocnú látku.

23. Spôsob prípravy sulfónamidového derivátu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 17, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sulfonylchlorid všeobecného vzorca (V)



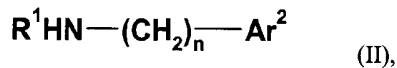
reaguje s aminorom všeobecného vzorca (VII) alebo (VIII)



kde $(\text{R}^6)_n$, L^1 a L^2 sú určené.

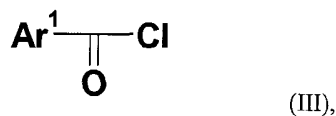
24. Spôsob podľa nároku 23, vyznačujúci sa tým, že sulfonylchlorid všeobecného vzorca (V) sa pripraví:

a) viazaním amínu všeobecného vzorca (II)



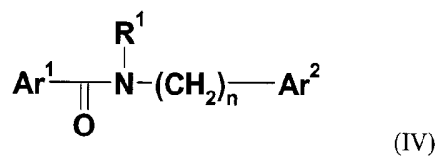
kde Ar^2 a R^1 sú určené,

s acylchloridom všeobecného vzorca (III)

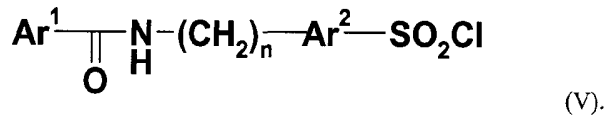


kde Ar^1 je určené,

za vzniku amidu všeobecného vzorca (IV)



b) sulfonáciou amidu všeobecného vzorca (IV) za vzniku sulfonylchloridu všeobecného vzorca (V)



Koniec dokumentu