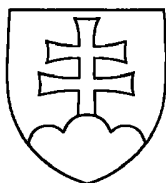


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 26.09.1997
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/721 183
(32) Dátum priority: 27.09.1996
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 14.02.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US97/17402, 26.09.1997

(21) Číslo dokumentu:

365-99

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

C 07D 413/12
C 07D 333/34
C 07D 405/12
C 07D 407/12
C 07D 409/12
C 07D 411/12
C 07D 419/12

(71) Prihlasovateľ: TEXAS BIOTECHNOLOGY CORPORATION, Houston, TX, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Wu Chengde, Houston, TX, US;
Raju Bore Gowda, Sugarland, TX, US;
Kogan Timothy P., Sugarland, TX, US;
Blok Natalie, Houston, TX, US;
Woodard Patricia, Sugarland, TX, US;

(74) Zástupca: Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Derivát sulfónamidu a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:
Tienylsulfónamidy, furylsulfónamidy a pyrolylsulfónamidy a ich farmaceuticky vhodné soli modifikujú aktivitu endotelínových peptidov. Hlavne N-(izoxazolyl)tienylsulfónamidy, N-(izoxazolyl)furylsulfónamidy a N-(izoxazolyl)pyrolylsulfónamidy a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú, inhibujú viazanie endotelínového peptidu na endotelínový receptor a sú preto účinné na ošetrovanie ochorení súvisiacich s aktivitou endotelínu.

DERIVÁT SULFÓNAMIDU A FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK, KTORÝ HO OBSAHUJE

Oblasť techniky

Vynález sa týka sulfónamidov a ich derivátov, ktoré upravujú účinky endotelínu.

Doterajší stav techniky

Na medzinárodné účely uplatňuje táto prihláška vynálezu prioritu americkej prihlášky vynálezu číslo 08/721 183 (Chan a kol.) , podanú 27. septembra 1996 s názvom „Sulfónamidy a ich deriváty, ktoré upravujú účinky endotelínu“. Pre účely Spojených štátov amerických je táto prihláška pokračovaním amerického patentového spisu číslo 08/721 183.

Táto prihláška vynálezu sa tiež vzťahuje na medzinárodnú prihlášku vynálezu číslo PCT/US96/04759 , podanú 4. apríla 1996 pod názvom „Tienyl-, furyl-, pyrolyl- a bifenylsulfónamidy a ich deriváty, ktoré upravujú účinky endotelínu“; vzťahuje sa tiež na americkú prihlášku vynálezu číslo 08/477 223, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 594 021 , podanú 6. júna 1995 pod názvom „Tienyl-, furyl- a pyrolyl-sulfónamidy a ich deriváty, ktoré upravujú účinky endotelínu“; týka sa tiež americkej odvolanej prihlášky vynálezu číslo 08/417 075 , podanú 4. apríla 1995 pod názvom „Tienyl-, furyl- a pyrolyl- sulfónamidy a ich deriváty, ktoré upravujú účinky endotelínu“; týka sa tiež americkej prihlášky vynálezu číslo 08/247 072, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 571 821 (Chan a kol.), , podanú 20. mája 1994 pod názvom „Sulfónamidy a ich deriváty“; a týka sa tiež americkej prihlášky vynálezu číslo 08/222 287, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 591 761 (Chan a kol.) , podanú 5. apríla 1994 pod názvom „Tiofenyl-, furyl- a pyrolyl- sulfónamidy a ich deriváty, ktoré upravujú účinky endotelínu“, pričom všetky tieto prihlášky vynálezu sú pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 552, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 514 691 (Chan a kol.), podanú 21. októbra 1993 pod názvom „N-(4-halogenizoxazoly)l)sulfónamidy a ich deriváty, ktoré upravujú účinky endotelínu“; americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 159, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 464 853 (Chan a kol.) , podanú 21. októbra 1993 pod názvom „N-(5-izoxazoly)l)bifenylsulfónamidy, N-(3-izoxazoly)l)bifenylsulfónamidy a ich deriváty,

ktoré upravujú účinky endotelínu"; a odvolanej americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 631 (Chan a kol), podanú 21. októbra 1993 „N-(5-izoxazoly)benzénsulfónamidy, N-(3-izoxazoly)benzénsulfónamidy a ich deriváty, ktoré upravujú účinky endotelínu."

Americká prihláška vynálezu číslo 08/721 183 je pokračovaním medzinárodnej prihlášky vynálezu PCT číslo PCT/US96/04759; je tiež pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/477 223, na ktorú bol udelený patent číslo 5 594 021; je tiež pokračovaním odvolanej americkej prihlášky vynálezu číslo 08/417 075; je tiež pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/247 072, na ktorú bol udelený patent číslo 5 571 812; je tiež pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/222 287, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 591 761; všetky tieto prihlášky vynálezov sú pokračovaním americkej prihlášky vynálezu 08/142 552, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 514 691; americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 159, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 464 853 a odvolanej americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 631.

Medzinárodná prihláška vynálezu číslo PCT/US96/04759 je pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/477 223, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 594 021, je tiež pokračovaním odvolanej americkej prihlášky vynálezu číslo 08/417 075; a tiež je pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/416 199 (Chan a kol.), podanú 4. apríla 1995 pod názvom „Benzénsulfónamidy a ich použitie na úpravu účinkov endotelínu". Americká prihláška vynálezu číslo 08/477 223 je pokračovaním odvolanej americkej prihlášky vynálezu číslo 08/417 075. Každá z prihlášok vynálezu číslo 08/477 223, 08/417 075 a 08/416 199, je pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/247 072, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 571 821; americkej prihlášky vynálezu číslo 08/222 287, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 591 871; americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 552, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 514 691; americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 159, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 464 853; americkej odvolanej prihlášky vynálezu spisu číslo 08/142 631, americkej odvolanej prihlášky vynálezu číslo 08/100 565 (Chan a kol.), podanú 30. júla 1993 pod názvom „N-(5-izoxazoly)sulfónamidy a ich deriváty na úpravu účinkov endotelínu"; americkej odvolanej prihlášky vynálezu číslo 08/100 125 (Chan a kol.), podanú 30. júla 1993 pod názvom „N-(3-izoxazoly)sulfónamidy a ich deriváty na úpravu účinkov endotelínu"; americkej odvolanej prihlášky vynálezu číslo 08/065 202, (Chan a kol.),

podanú 20. mája 1993 pod názvom „Sulfónamidy a ich deriváty, ktoré upravujú účinky endotelínu“.

Americká prihláška vynálezu číslo 08/417 075 je pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/247 072, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 571 821, ktorá je pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/222 287, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 591 761. Americké prihlášky vynálezu 08/416 199, 08/247 072 a 08/222 287 sú pokračovaním nasledujúcich prihlášok vynálezu, americká prihláška vynálezu číslo 08/142 552, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 514 691; americká prihláška vynálezu číslo 08/142 159, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 464 853; americká prihláška vynálezu číslo 08/142 631 (Chan a kol.), podaná 21. októbra 1993 „N-(5-izoxazoly)benzénsulfónamid, N-(3-izoxazoly)benzénsulfónamidy a ich deriváty, ktoré upravujú účinky endotelínu“; americká prihláška vynálezu číslo 08/100 565, americká prihláška vynálezu číslo 08/100 125; a americká prihláška vynálezu číslo 08/065 202.

Americká prihláška vynálezu číslo 08/416 199 je pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/247 072, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 571 821; americkej prihlášky vynálezu číslo 08/222 287, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 591 761; americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 159, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 464 853; americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 552, na ktorú bol udelený americký patent číslo 5 514 691; americkej odvolanej prihlášky vynálezu číslo 08/100 565; americkej odvolanej prihlášky vynálezu číslo 08/100 125; americkej odvolanej prihlášky vynálezu číslo 08/065 202.

Americké prihlášky vynálezu číslo 08/142 159, 08/142 159, 08/142 552, 08/142 631 sú pokračovaním odvolaných amerických prihlášok vynálezu číslo 08/100 565, 08/100 125 a 08/065 202; a americké prihlášky vynálezu číslo 08/100 565 a 08/100 125 sú pokračovaním odvolanej americkej prihlášky vynálezu číslo 08/065 202.

Medzinárodná prihláška vynálezu číslo PCT/US96/0475 a každá z amerických prihlášok vynálezu číslo 08/721 183, 08/477 223, 08/417 075, 08/416 199, 08/247 072, 08/ 222 287, 08/142 159, 08/142 552, 08/142 631, 08/100 565, 08/100 125 a 08/065 202 a sú tu zaradené pre úplnosť.

Vynález sa týka zlúčenín, ktoré upravujú pôsobenie endotelínovej rodiny peptidov. Vynález sa týka najmä použitia sulfónamidov a sulfamidových solí a prodrog ako agonistov a antagonistov endotelínu.

Cievne endotélium uvoľňuje rad cievne účinných látok, vrátane od endotelínu odvodeného cievneho konstriktčného peptidu, endotelín (ET) (napríklad Vanhoutte a kol., Annual Rev. Physiol. 48, str. 307 až 320, 1986; Furchgott a Zawadski Nature 288, str., 373 až 376, 1980). Endotelín, ktorý bol pôvodne identifikovaný v supernatantnej kultúre prasačích aortických endoteliálnych buniek (Ynagisawa a kol. Nature 332, str. 411-415, 1988), je účinným dvadsiatym prvým aminokyselinopeptidovým vazokonstriktorom. Je to najúčinnější známy vazopresor a je produkovaný početnými typmi buniek, vrátane buniek cievnej výstelky (endotelia), priedušnice, obličiek a mozgu. Endotelín sa synteticky pripravuje ako dvesto tretí aminokyselinový prekursor preproendotelín, ktorý obsahuje signálnu sekvenciu, ktorá sa štiepi endogénnou proteázou za vzniku tridsiateho ôsmeho (ľudského) alebo tridsiateho deviateho (prasačieho) aminokyselinového peptidu. Tento medziprodukt, nazývaný veľký endotelín, sa spracováva *in vivo* na zrelú biologicky aktívnu formu zdanlivým endotelínkonvertilným enzýmom (ECE), ktorý je, ako sa zdá, od kovov závislá neutrálna proteáza (Kashiwabara a kol. FEBS Lettrs 247, str. 337 až 340 1989). Na vyvolanie fyziologickej odozvy je nutné štiepenie (Geldern a kol., Peptide Res. 4, str. 32 až 35, 1991). V prasačích aortických endoteliálnych bunkách sa tridsiaty deviaty aminokyselinový medziprodukt, veľký endotelín, hydrolyzuje na väzbu Trp²¹-Val²² na vytvorenie terminálneho fragmentu endotelín-1 a C. K podobnému štiepeniu dochádza i u ľudských buniek z medziproduktov tridsiatej ôsmej aminokyseliny. Identifikované boli tri samostatné endoteliálne izopeptidy, endotelín-1, endotelín-2 a endotelín-3, ktoré vyvolávajú účinnú vazokonstriktčnú činnosť.

Rodina troch izopeptidov, endotelín-1, endotelín-2 a endotelín-3, je kódovaná rodinou troch génov (Inoue a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, str. 2863 až 2867, 1989; tiež Saida a kol., Biol. Chem. 264, str. 14613 až 14616, 1989.) Nukleotidová sekvencia týchto troch ľudských génov je vysoko zakonzervovaná vo vnútri oblasti kódujúcej 21 zreých peptidov aminokyselín a C-terminálne časti peptidov sú identické. Endotelín-2 je (Trp⁶, Leu⁷) endotelín-1 a endotelín-3 je (Trp², Phe⁴, Thr⁵, Tyr⁶, Lys⁷, Tyr¹⁴) endotelín-1. Tieto peptidy sú tak vysoko zakonzervované v koncoch C-zakončenia. Uvoľňovanie endotelínov z kultivovaných endotelínových buniek je upravované radom chemických a fyzikálnych stimulov a javia sa ako riadené na úrovni transkripcie a/alebo translácie. Expresia génu, kódujúceho endotelín-1, sa zväčšuje chemickými stimulmi, vrátane adrenalínu, trombínu a iónoforu Ca²⁺.

Produkcia a uvoľňovanie endotelínu z endotélia je stimulované enagiotenzínom II, vazopresínom, endotoxínom, cyklosporínom a inými faktormi (Brooks a kol., Eur. J. Pharm. 194, str. 115 až 117, 1991) a je inhibovaná oxidmi dusíka. Zdá sa, že bunky endotélia vylučujú z endotélia odvodené relaxné faktory (EDRF) s krátkou životnosťou, vrátane oxidu dusíka alebo podobné látky (Palmer a kol., Nature 327, str., 524 až 526, 1987), ak sú stimulované vazoaktívnymi činidlami, ako je acetylcholín a bradykinín. Vazokonstrikcia, vyvolaná endotelínom je tiež zoslabovaná atriálnym natriuretickým peptidom (ANP).

Endotelínové peptidy vykonávajú početné biologické aktivity *in vitro* a *in vivo*. Endotelín vyvoláva silnú a trvalú vazokonstrikciu *in vivo* u krýs a izoluje sa preparáciou hladkého cievneho svalstva, tiež spôsobuje uvoľňovanie eikosanoidov a od endotelínu odvodeného relaxného faktoru (EDRF) z premývaných vaskulárnych ložísk. Intravenózne podávanie endotelínu-1 a prísada *in vitro* do cievnych a iných tkanív hladkého svalstva vyvoláva dlhotrvajúce, krvný tlak dvíhajúce efekty a kontrakcie (Bolger a kol., Can. J. Physiol. Pharmacol. 69, str. 406 až 413, 1991). V oddelených cievnych pruhoch je napríklad endotelín-1 účinným ($EC_{50} = 4 \times 10^{-10}$ M), pomaly avšak trvale pôsobiacim kontrakčným činidlom. Jedna dávka *in vivo* zvyšuje krvný tlak za 20 až 30 minút. Endotelínom vyvolaná vazokonstrikcia nie je ovplyvňovaná antagonistami známych neurotransmiterov alebo hormonálnych faktorov, rušia sa však antagonisty vápnikového kanála. Účinok antagonistov vápnikového kanála je však pravdepodobne výsledkom inhibičného vplyvu vápnika, pretože vplyv vápnika je, ako sa zdá potrebný k dlhodobej kontrakčnej odozve na endotelín.

Endotelín taktiež sprostredkováva obličkové vylučovanie, stimuluje uvoľňovanie ANP a vyvoláva pozitívnu inotropickú činnosť v tepne morčiat. V pľúcach endotelín-1 pôsobí aj ako účinný bronchokonstriktor (Maggi a kol., Eur. J. Pharmacol. 160, str. 179 až 182, 1989). Endotelín zvyšuje obličkovú cievnu rezistenciu, znižuje krvácanie obličiek a znižuje mieru glomerulárneho filtrátu. Je účinným mitogénom pre glomerulár-mesangiálne bunky a vyvoláva fosfoinozidnú kaskádu v takýchto bunkách (Simonson a kol., H. Clin. Invest. 85, str. 790 až 797, 1990).

Pre endotelíny sú viazané miesta s vysokou špecifickou afinitou (disociačné konštanty rádovo 2 až 6×10^{-10} M) v cievnom systéme a v iných tkanivách, vrátane žalúdka, srdca, pľúc, obličiek, sleziny, nadobličkových žliaz a mozgu. Vo väzbe nie je bránené katecholamínmi, vazoaktívnymi peptidmi, neurotoxínmi alebo antagonistami

vápníkových kanálov. Endotelín sa viaže a je v interakcii s receptorovými miestami, ktoré sa odlišujú od iných autonómnych receptorov a vápníkových kanálov, závislých od napätia. Štúdie konkurenčných väzieb naznačujú, že je niekoľko tried receptov s rôznymi afinitami k endotelínovým izopeptidom. Serafotoxíny, skupina peptidových toxínov z jedu hada *Atractaspis eingadensis*, ktorý spôsobuje silný koronárny kŕč u obetí hadieho uhryznutia, majú štrukturálnu a funkčnú homológiu s endotelínom-1 a viažu sa konkurenčne na rovnaké receptory srdcovej membrány (Kloog a kol., Trends Pharmacol. Sci. 10, str. 212 až 214, 1989).

Boli identifikované dva odlišné receptory endotelínu, označované ET_A a ET_B, a boli izolované klony DNA kódujúce každý receptor (Arai a kol., Nature 348, str. 730 až 732, 1990; Sakurai a kol., Nature 348, str. 732 až 735, 1990). Na základe sekvencie aminokyselín proteínov, kódovaných klonovanou DNA sa javí, že každý receptor obsahuje sedem domén zahrňujúcich membrány a vytvára štrukturálnu podobnosť s membránovými proteínmi viazanými na G-proteín. Mediátorová RNA, kódujúca oba receptory, bola zistená v rade tkanív, vrátane srdca, pľúc, obličiek a mozgu. Rozdelenie receptorových subtypov je pre tkanivá špecifické (Martin a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun 162, str. 130 až 137, 1989), Receptory ET_A sa javia ako selektívne pre endotelín-1 a sú prevažne v kardiovaskulárnych tkanivách. Receptory ET_B prevažujú v nekardiovaskulárnych tkanivách, vrátane centrálného nervového systému a obličiek a sú v interakcii s tromi endotelínovými izopeptidmi (Sakurai a kol., Nature 348, str. 732 až 734, 1990). Okrem toho receptory ET_A, vyskytujúce sa v cievnom hladkom svalstve, súvisia s vazokonstrikciou a súviseli s ochoreniami kardiovaskulárnymi, obličkovými a s ochoreniami centrálného nervového systému, zatiaľ čo receptory ET_B sú uložené na cievnom endotéliu, a sú spojované s vazodilatáciou (Takayanagi a kol., FEBS Letts. 282, str. 103 až 106, 1991) a súviseli s bronchokonstriktívnymi poruchami.

Vplyvom rozdelenia receptorových typov a rozdielnej afinity každého izopeptidu ku každému typu receptora, mení sa aktivita endotelínových izopeptidov v rôznych tkanivách. Napríklad endotelín-1 bráni väzbe endotelínu-1 označeného izotopom ¹²⁵Jód v kardiovaskulárnych tkanivách 40-násobne až 700-násobne silnejšie ako endotelín-3. Väzbe endotelínu-1, označenej izotopom ¹²⁵Jód v nekardiovaskulárnych tkanivách, ako sú obličky, nadobličková žľaza a malý mozog, je bránené rovnakou mierou endotelínom-1 a endotelínom-3, čo znamená, že v kardiovaskulárnom tkanive prevažujú receptory ET_A a receptory ET_B prevažujú v nekardiovaskulárnych

tkanivách.

Hladiny endotelínu v plazme sú zvýšené v určitých štádiách ochorenia (napríklad medzinárodná prihláška vynálezu WO 94/27979 a americký patentový spis číslo 5 382 569). Hladina endotelínu-1 u zdravého jedinca, meraná testom rádioimunity (RIA), je približne 0,26 až 5 pg/ml. Hladina v krvi endotelínu-1 a jeho prekurzorov, veľkého endotelínu sú zvýšené v prípadoch, ako je šok, infarkt myokardu, angiospazmatická angína, zlyhanie obličiek a pri poruchách spojivových tkanív. U pacientov prekonávajúcich hemodialýzu alebo transplantáciu obličiek alebo trpiacich kardiogénnym šokom, infarktom myokardu alebo pulmonárnou hypertenziou možno pozorovať až 35 pg/ml (Stewart a kol, *Annals Internal Med.* 114, str. 464 až 469, 1991). Pretože endotelín je skôr lokálny ako systemický regulačný faktor, je pravdepodobné, že hladiny endotelínu na rozhraní endotélium/hladké svalstvo sú podstatne vyššie ako obehové hladiny.

Zvýšené hladiny endotelínu boli namerané u pacientov trpiacich ischemickou srdcovou chorobou (Yasuda a kol., *Amer. Heart J.* 119, str. 801 až 806, 1990; Ray a kol., *Br. Heart J.* 67, str. 383 až 386, 1992). U pacientov so zvýšenou aterosklerózou je obehová a tkanivová imunoreaktivita endotelínu zvýšená viac ako dvojnásobne (Lerman a kol., *New Engl. J. Med.* 325, str. 997 až 1001, 1991). Zvýšená imunoreaktivita endotelínu súvisela tiež s Buergerovým ochorením (Kanno a kol., *J. Amer. Med. Assoc.* 164, str. 2868, 1991) a s Raynaudovým javom (Zamora a kol., *Lancet* 336, str. 1144 až 1147, 1990). Zvýšené cirkulačné hladiny endotelínu boli pozorované u pacientov podrobujúcich sa perkutánnej transluminárnej koronárnej angioplastike (PTCA) (Tahara a kol., *Meta. Clon. Exp.* 40, str. 1235 až 1237, 1991; Sanjay a kol., *Circulation* 84 (Suppl. 4) str. 726, 1991) a u jedincov s pulmonárnou hypertenziou (Miyauchi a kol., *Jpn. J. Pharmacol.* 58, str. 279P, 1992; Stewart a kol., *Ann. Internal Medicine* 114, str. 464 až 469, 1991). Sú teda klinické dáta o ľuďoch podporujúci koreláciu medzi zvýšenými hladinami endotelínu a početnými chorobami.

Agonisty a antagonisty endotelínu

Pretože je endotelín spojený s určitými chorobnými stavmi a má význam v početných fyziologických javoch, je záujem o zlúčeniny, ktoré môžu interferovať s endotelínom alebo potenciálne ovplyvňovať činnosti, súvisiace s endotelínom ako

sú interakcie s receptormi endotelínu a vazokonstričné pôsobenie. Boli identifikované zlúčeniny, ktoré vykazujú endotelínové antagonistické pôsobenie. Napríklad bol identifikovaný fermentačný produkt *Streptomyces misakiensis*, označený ako BE-18257B, ako antagonista receptora ET_A. BE-18257B je cyklický pentapeptid cyklo(D-Glu-L-Ala-allo-D-Ile-L-Leu-D-Trp), ktorý inhibuje väzbu endotelínu-1 označeného izotopom ¹²⁵I v kardiovaskulárnych tkanivách spôsobom závisiacim od koncentrácie (IC₅₀ 1,4 μM v hladkom svalstve aorty, 0,8 μM v komorových membránach a 0,5 v pestovaných bunkách hladkého svalstva aorty), avšak zlyháva v inhibícii väzby na receptory v tkanivách, v ktorých receptory ET_B prevládajú v koncentrácii až 100 μM. Synteticky boli pripravené cyklické pentapeptidy odvodené od BE-18257B, ako je cyklo(D-Asp-Pro-D-Val-Leu-D-Trp) (BQ-123) a ukázalo sa, že vykonávajú činnosť ako antagonisty receptora ET_A (americký patentový spis číslo 5 114 918, Ishikawa a kol.; tiež EP A1 0 436 189 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD (z 7. októbra 1991)). Štúdia, ktorá meria inhibíciu týmito cyklickými peptidmi endotelínu-1 väzbou na špecifické receptory endotelínu ukazujú, že tieto cyklické peptidy viažu prednostne receptory ET_A. Boli identifikované iné peptidy a nepeptidické antagonisty ET_A (napríklad americký patentový spis 5 352 800, 5 334 598, 5 352 659, 5 248 807, 5 240 910, 5 198 548, 5 187 195, 5 082 838). Tieto peptidy zahŕňujú iné pentapeptidy, acyltripeptidy, hexapeptidové analógy, niektoré deriváty antrachinónu, indankarboxylové kyseliny, niektoré N-pyriminylbenzénsulfónamidy, niektoré benzénsulfónamidy a niektoré naftalénsulfónamidy (Nakajima a kol., J. Antibiot. 44, str. 1348 až 1356, 1991; Miyata a kol., J. Antibiot. 45, str. 74 až 78, 1992; Ishikawa a kol., J. Med. Chem. 35, str. 2139 až 2142, 1992; americký patentový spis číslo 5 114 918, Ishikawa a kol.; európsky patentový spis číslo EP A1 0 569 193; európsky patentový spis číslo EP A1 0 558 258, európsky patentový spis číslo EP A1 0 436 189, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD (zo 7. októbra 1991); kanadská zverejnená prihláška vynálezu číslo 2 067 283, kanadská zverejnená prihláška vynálezu číslo 2 071 193; americký patentový spis číslo 5 208 243; americký patentový spis číslo 5 270 313; americký patentový spis číslo 5 612 359; americký patentový spis číslo 5 514 696; americký patentový spis číslo 5 378 715; Cosy a kol., Med. Chem. Res. 3, str. 154 až 162, 1993; Miyata a kol., J. Antibiot 45, str. 1684 až 1685; európsky patentový spis číslo EP A1 0 496 452; Clozel a kol., Nature 365, str. 759 až 761, 1993; zverejnená medzinárodná prihláška vynálezu číslo WO93/08799; Nishikibe a kol., Life Sci. 52,

str. 717 až 724, 1993; a Benigni a kol., *Kidney Int.* 44, str. 440 až 444, 1993. Početné sulfónamidy, ktoré sú antagonistami peptidu endotelínu, sú tiež opísané v amerických patentových spisoch číslo 5 464 853, 5 594 021, 5 591 761, 5 571 821, 5 514 691, 5 464 853, vo zverejnených medzinárodných prihláškach vynálezu číslo PCT 96/31492 a WO97/27979.

Všeobecne majú identifikované zlúčeniny aktivity v testoch *in vitro* ako antagonisty ET_A a v koncentráciách rádovo približne 50 až 100 μ M alebo v ešte menších koncentráciách. Rad takýchto zlúčenín pôsobí, ako bolo doložené na modeloch zvierat *in vivo*.

Antagonisty a agonisty endotelínu ako liečivá

Zistilo sa, že zlúčeniny vykazujúce aktivitu pri koncentráciách IC₅₀ alebo EC₅₀ rádovo 10⁻⁴ alebo nižších v štandardných testoch *in vitro* na posúdenie aktivity antagonistov a agonistov endotelínu, majú využitie ako liečivá (napríklad americké patentové spisy číslo 5 352 800, 5 334 598, 5 352 659, 5 248 807, 5 240 910, 5 198 548, 5 187 195 a 5 082 838). Vzhľadom na túto aktivitu sa má zato, že takéto zlúčeniny sú užitočné pri liečení hypertenzie ako je zlyhanie periférálnej cirkulácie, srdcových ochorení, ako je angína pectoris, kardiomyopatia, artérioskleróza, infarkt myokardu, pľúcna hypertenzia, vazospazma, vaskulárna restenóza, Raynaudová choroba, mozgová mŕtvica, ako je spazma mozgovej tepny, mozgová ischemia, oneskorená fáza mozgovej spazmy po subarachnoidnej hemorágii, astma, zúženie priedušnice, zlyhanie obličiek, najmä postischemické zlyhanie obličiek, cyklosporínová nefrotoxita, ako je akútne zlyhanie obličiek, kolitis, rovnako ako ostatné zápalové ochorenia, endotoxický šok spôsobený endotelínom alebo súvisiaci s endotelínom, alebo ostatné choroby, kde bol endotelín aplikovaný.

Vzhľadom na početné fyziologické účinky endotelínu a jeho súvislosti s niektorými ochoreniami, sa má za to, že endotelín má rozhodujúcu úlohu za týchto patofyziologických podmienok (Saito a kol., *Hypertension* 15, str. 734 až 738, 1990; Tomita a kol., *N. Engl. J. Med.* 321, str. 1127, 1989; Kurihara a kol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 13 (Suppl. 5) str. S13 až S17, 1989; Doherty. *J. Med. Chem.* 35, str. 1483 až 1508, 1992; Morel a kol., *Eur. J. Pharmacol.* 167, str. 427 až 428, 1989). Podrobnejšie poznanie funkcie a štruktúry rodiny endotelínových peptidov umožní pokrok v liečení chorobných stavov.

Na získanie ďalších poznatkov o ochoreniach sprostredkovaných endotelínom alebo s ním súvisiacich, je nutné identifikovať zlúčeniny, ktorú upravujú alebo menia účinky endotelínu. Identifikácia zlúčenín, ktoré upravujú účinky endotelínu a pôsobia ako špecifické antagonisty alebo agonisty, môžu nielen objasniť funkciu endotelínu, ale môžu poskytnúť terapeuticky užitočné zlúčeniny. Najmä zlúčeniny, ktoré špecificky interferujú s interakciou endotelínových peptidov s receptormi ET_A alebo ET_B , by mohli byť užitočné pri identifikácii podstatných charakteristík endotelínových peptidov. Mohli by napomáhať pri konštrukcii terapeutických činidiel a mohli by byť užitočné ako terapeutické činidlá špecifické pre určité choroby. Ako bolo uvedené hore, sú početné zlúčeniny, najmä sulfónamidové zlúčeniny, silnými antagonistami endotelínu a sú teda ideálnymi klinickými kandidátmi. Na klinické použitie sa potrebujú účinné zlúčeniny optimalizované na pôsobenie *in vivo*, rovnako ako stabilné farmaceutické prostriedky a vhodné farmaceutické prostriedky na rôzne spôsoby podávania.

Je preto úlohou vynálezu poskytnúť zlúčeniny, schopné upravovať biologickú aktivitu aspoň jedného endotelínového izopeptidu, a ktoré pôsobia aj *in vivo*. Je tiež úlohou vynálezu vyvinúť zlúčeniny, ktoré sa môžu použiť ako špecifické endotelínové antagonisty *in vivo*. Úlohou vynálezu je tiež použiť zlúčeniny, ktoré vykazujú špecifickú interakciu alebo inhibujú interakciu endotelínových peptidov s receptormi ET_A . Úlohou vynálezu je tiež vyvinúť farmaceutické prostriedky, obsahujúce zlúčeniny na ošetrovanie chorôb sprostredkovaných endotelínom. Tieto zlúčeniny by mali byť užitočné ako terapeutické činidlá na liečenie chorôb a porúch sprostredkovaných endotelínom.

Podstatou vynálezu sú deriváty sulfónamidov, farmaceutické prostriedky obsahujúce deriváty sulfónamidov a spôsoby úpravy interakcie medzi endotelínovým peptidom a ET_A a/alebo ET_B receptormi. Sulfónamidy podľa vynálezu sú substituované alebo nesubstituované tienylsulfónamidmi a pyrolylsulfónamidmi.

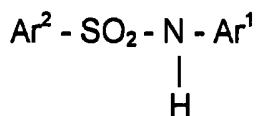
Zvlášť výhodné sulfónamidy podľa vynálezu sú N-izoxazolyltiofénsulfónamidy, pričom tiofén je substituovaný arylovou skupinou, výhodne fenylovou skupinou, v ktorej sú len jeden alebo dva atómy vodíka nahradené. Zdá sa, že takéto zlúčeniny vykazujú väčšiu účinnosť a biologickú dostupnosť, *in vivo* polčasy a/alebo stabilitu v porovnaní so zlúčeninami, kde má arylová skupina viac ako dva atómy vodíka substituované, pričom nemajú toxické pôsobenie spojené s hydrofobicitou. Okrem toho tieto zlúčeniny javia dobré profily v štandardných testoch toxicity *in vivo*.

Zistilo sa, že na podávanie *in vivo* je žiaduce dosahovať vhodný stupeň hydrofilicity, ktorý znižuje možné hemolytické vlastnosti zlúčenín. Zistilo sa napríklad, že toto sa dosahuje, keď je arylová skupina tetrasubstituovaná, pentasubstituovaná alebo hexasubstituovaná, výhodne pentasubstituovaná. Pokiaľ je arylová skupina tetrasubstituovaná, je výhodne substituovaná v polohe 2, 4 a 6, pričom jedným zo substituentov má byť polárna skupina, napríklad skupina hydroxylová, acetoxyskupina, karboxylová skupina a karboxamidová skupina. Také substituenty podporujú endotelínovú agonistovú aktivitu a hydrofilicitu zlúčenín. Pokiaľ je arylová skupina substituovaná v polohe 2, 4 a 6 nepolárnymi skupinami, ako sú skupiny alkylové, predovšetkým metylová skupina, je arylová skupina výhodne pentasubstituovaná alebo hexasubstituovaná. V prípade pentasubstituovanej arylovej skupiny, má byť piaty substituent v polohe 3 a má to byť výhodne polárna skupina, ako je skupina hydroxylová, acetoxyskupina, karboxylová skupina a karboxamidová skupina. Takáto substitúcia je výhodná na dosiahnutie najvyššej aktivity pri terapeutickom použití.

Takouto substitúciou sa získajú zlúčeniny s dobrou biologickou dostupnosťou, s dlhým polčasom *in vivo* a/alebo s dobrou účinnosťou *in vivo*. Iné ako tieto optimálne substitúcie a substituenty sa môžu zistiť pokusmi na vhodných zvieracích modeloch.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A

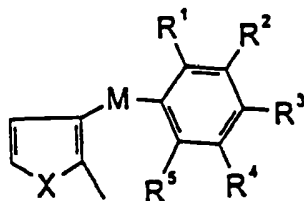


jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery, pričom znamená:

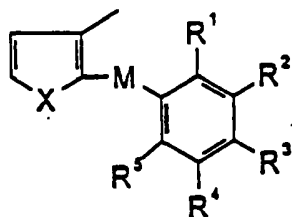
Ar¹ monocyklickú alebo polycyklickú arylovú alebo heteroarylovú skupinu substituovanú prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami, volenými na sebe nezávisle zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, skupinu -NH₂, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkylkarbonylovú, formylovú, arylovú, heteroarylovú, alkoxyalkylovú, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu arylkarbonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, halogénarylovú a karbonylovú, pričom sú arylové a alkylové podiely prípadne substituované ktoroukoľvek zo skupín vyššie uvedených ako substituenty

a majú priame alebo rozvetvené reťazce s až 12 atómami uhlíka,

Ar^2 znamená skupinu všeobecného vzorca



alebo



kde znamená

M $(CH_2)_mC(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$, $(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$,
 $(CH_2)_mC(O)(CH_2)_sNH(CH_2)_r$, $(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$, $C=N(OH)(CH_2)_r$,
 $(CH_2)_mC(O)(CH=CH)_sNH(CH_2)_r$, $CH(OH)(CH_2)_r$, $CH(CH_3)C(O)(CH_2)_r$,
 $CH(CH_3)C(O)(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$, $(CH_2)_r$, $(CH_2)_rO$, $(CH_2)S(O)_n$

kde znamená n 0 až 2, $C(O)O$, kde m, s, r znamená na sebe nezávisle 0 až 6, výhodne 0 až 3, pričom M výhodne znamená

$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$,
 $(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$, $(CH_2)_mC(O)(CH_2)_sNH(CH_2)_r$, $(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$,
 $C=N(OH)(CH_2)_r$, $CH(OH)(CH_2)_r$, $(CH_2)_r$, $(CH_2)_rO$, $(CH_2)S(O)_n$, $C(O)O$

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 sú na sebe nezávisle volené zo súboru zahrňujúceho skupiny i) alebo ii) pričom znamená

i) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 na sebe nezávisle atóm vodíka, hydroxylovú skupinu, skupinu NHR^{38DC} , $CONR^{38R^{39}}$, nitroskupinu, kyanoskupinu, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aralkylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxykupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, alkenyltioskupinu, alkenylaminoskupinu, alkenyloxyskupinu, skupinu alkenylsulfinylovú, alkenylsulfonylovú, alkoxykarbonylovú, arylaminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú, aminokarbonylovú, (alkylaminokarbonyl)alkylovú, acetoxyskupinu, skupinu hydroxylovú, karboxylovú, karboxylalkylovú, karboxyalkenylovú, alkylsulfonylaminoalkylovú, kyanoalkylovú, acetylovú, acetoxyalkylovú, hydroxyalkylovú, alkyloxyalkoxykupinu, skupinu

hydroxyalkylovú, (acetoxy)alkoxyskupinu, (hydroxy)alkoxyskupinu, skupinu formylovú, sulfonylovú, chloridovú, aminokyselinovú, hexózovú, O-glykozidovú, ribózovú, nižšiu alkylovú, kyanoskupinu, skupinu $-(CH_2)_x C(O)(CH_2)_x$, skupinu $-(CH_2)_x$, skupinu $-(CH_2)_x N$ -nižšiu alkylovú, $-(CH_2)_x C(O)NH_2$, D-, L- alebo racemickú aminokyselinovú, primárnu alebo sekundárnu amidovú, O-glykozidovú, hexózovú alebo ribózovú, skupinu $-S(O_2)NH_2$, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, skupinu alkoxykarbonylovú, acetoxyalkylovú, skupinu $-(CH_2)_x COOH$, $-(CH_2)_x COOH-$, CO_2 -nižšiu alkylovú skupinu, kyanoskupinu, heteroarylovú skupinu, skupinu $-COC(O)(CH_2)_x CH_3-(CH_2)_x N(CH_3)_2$, skupinu sulfonylchloridovú, skupinu $S(O)_2 NHR^{50}$, skupinu alkylarylovú, alkylheteroarylovú, $C(O)NHR^{50}$, $-(CH_2)_x OH$, $-C(O)N(H)N(H)M$ alebo

ii) aspoň dva zo symbolov R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 , ktoré sú substituentami susediacich atómov uhlíkov kruhu, vytvárajú spolu alkyléndioxyskupinu, alkyléntioxyoxyskupinu, alebo alkylénditioxyskupinu, ktoré sú prípadne substituované náhradou aspoň jedného atómu vodíka atómom halogénu, nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxyskupinou, alebo halogén nižšou alkylskupinou, a ostatné symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 ktoré majú význam uvedený v odseku i), a

aspoň štyri zo symbolov R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 neznamenaajú atóm vodíka, pričom platí

a) pokiaľ znamená R^1 a R^3 alkylovú skupinu a R^5 skupinu R^{20} , ktorá je volená zo súboru zahrňujúceho skupinu arylovú, heteroarylovú, heterocyklickú, hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , SH , $S(O)_n R^{16}$, kde znamená n 0 až 2 a D, L alebo racemickú aminokyselinovú skupinu, ribózovú alebo hexózovú skupinu, skupinu O-glykozidovú, sulfonylchloridovú, skupinu $-(CH_2)_x OH$, $NHOH$, $NR^{12}R^{16}$, nitroskupinu, N_3 , skupinu OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ a $CONR^{12}R^{16}$, potom R^2 a R^4 môžu znamenať atóm vodíka alebo

b) pokiaľ znamená M skupinu $-CONHC(R^{12})(R^{16})-$ potom všetky symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 môžu znamenať atóm vodíka

c) pokiaľ znamená M skupinu $-CONHR^6-$, Ar^1 neznamená izoxazolylovú skupinu, R^1 znamená alkylovú skupinu a R^3 a R^4 vytvárajú alkyléndioxyskupinu, potom R^2 a R^5 môžu znamenať atóm vodíka,

R^{38} a R^{39} znamenajú na seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, halogénalkylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, arylalkylovú, arylalkoxyskupinu, alkoxyskupinu, aryloxyskupinu, skupinu

cykloalkylovú, cykloalkenylovú a cykloalkinylovú, výhodne však atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxy skupinu a nižšiu halogénalkylovú skupinu,

R^6 znamená atóm vodíka, prípadne substituovanú nižšiu alkylovú alebo arylovú skupinu, výhodne atóm vodíka, prípadne substituovanú nižšiu alkylovú skupinu, predovšetkým však atóm vodíka, metylovú skupinu alebo karboxymetylovú skupinu,

X znamená atóm síry, atóm kyslíka alebo skupinu NR^{11} , kde skupina R^{11} má až približne 30 atómov uhlíka a je volená zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{15}$ a $S(O)_nR^{15}$, kde znamená n 0 až 2,

R^{15} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú.

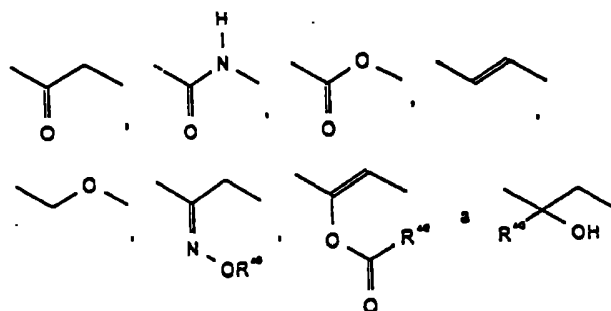
R^{11} a R^{15} znamená na sebe nezávisle, prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami substituovanú skupinu Z,

Z znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxy skupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aminokyselinovú, primárnu alebo sekundárnu amidovú, skupinu O-glykozidovú, hexózovú, ribózovú, alkylarylovú, alkylheteroarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , OCO_2R^{16} , SH, $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, NHOH, $NR^{12}R^{16}$, nitroskupinu, N_3 , skupinu OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ a $CONR^{12}R^{16}$, kde znamená R^{16} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, chloridovú, skupinu NHR^{50} , alkylarylovú, alkylheteroarylovú alebo skupinu $-(CH_2)_xOH$, pričom znamená R^{50} atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo nižšiu alkoxy skupinu, R^{12} znamená skupinu na sebe nezávisle rovnakú ako symbol R^{11} a Z, atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{17}$ a $S(O)_nR^{17}$, kde znamená n 0 až 2 a R^{17} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú, a R^{12} a R^{16} spoločne spolu skupinu alkenylovú, pričom sú skupiny R^{12} , R^{15} a R^{16} prípadne substituované skupinami uvedenými pre Z.

Ar^1 teda znamená substituovanú alebo nesubstituovanú arylovú alebo heteroarylovú skupinu s jedným alebo s niekoľkými substituentami vrátane skupiny alkylovej, arylovej a substituované arylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny alebo atóm halogénu alebo znamená alkylovú skupinu. Obzvlášť znamená Ar^1 alkylovú skupinu alebo päťčlennú alebo šesťčlennú substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu, najmä skupinu 3- alebo 5-izoxazolylovú a pyridazinylovú avšak tiež skupinu tiazolylovú, vrátane 2-tiazolylovej skupiny, skupinu pyrimidinylovú vrátane 2-pyrimidinylovej skupiny alebo substituované skupiny benzénové vrátane aryloxyskupinou substituovaných benzénových skupín alebo znamená tricyklickú skupinu obsahujúci prípadne heteroatómy. Výhodné sú sodné soli zlúčenín podľa vynálezu.

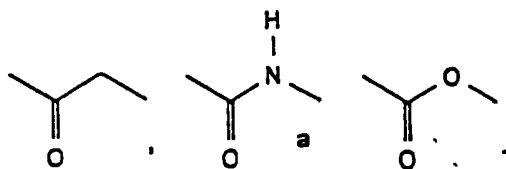
Vo všetkých zlúčeninách všeobecného vzorca A má aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^5 iný význam ako atóm vodíka.

Symbol X znamená výhodne atóm síry a M výhodne skupinu vzorca

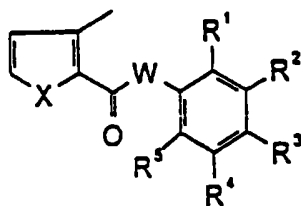


kde znamená R^{40} výhodne atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkyloxyskupinu, skupinu alkoxyalkylovú, halogénalkylovú, výhodnejšie nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxyskupinu, alebo halogén nižšiu alkylovú skupinu a ešte výhodnejšie atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu, predovšetkým metylovú alebo etylovú a najvýhodnejšie atóm vodíka.

Ešte výhodnejšími sú zlúčeniny všeobecného vzorca A, kde znamená M skupinu vzorca $C(O)CH_2$, $C(O)NH$, $-CH=CH-$, $CH_2CH_2C(O)(CH)_2$, alebo $CH_2CHC(O)CH_2$ a predovšetkým skupinu vzorca



Najvýhodnejšie znamená symbol Ar^2 skupinu všeobecného vzorca



kde znamená W najvýhodnejšie skupinu CH₂ alebo NH.

Vo všetkých prípadoch nie sú zlúčeniny podľa vynálezu volené zo súboru zahrňujúceho

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metánsulfonyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-(2-hydroxyetyl)-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,

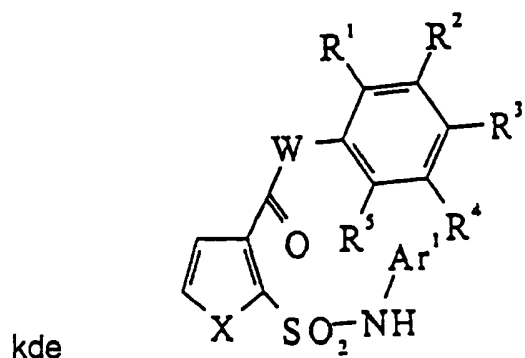
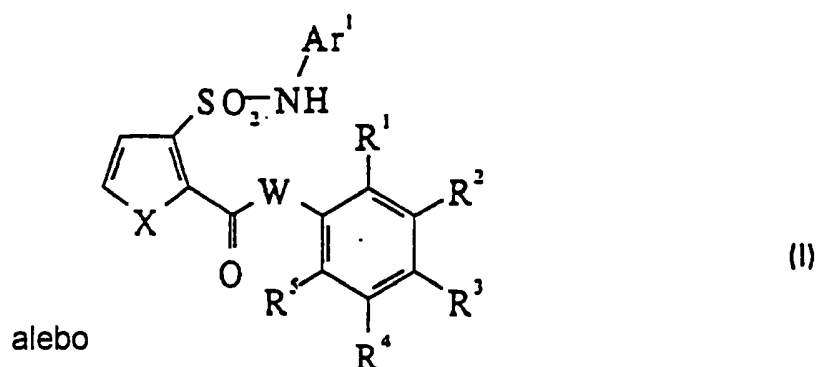
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonyl-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(2-hydroxyetyl)-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metyl-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxykarbonyl-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hydroxyetyl)-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyano-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metyl-2,3,4-trimetoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-2,3,4-trimetoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxykarbonyl-2,3,4-trimetoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-2,3,4-trimetoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-2,3,4-trimetoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-2,3,4-trimetoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hydroxyetyl)-2,3,4-trimetoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxycarbonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hydroxyetyl)-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyano-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,6-dimetyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxycarbonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-3,4-(metyléndioxy)-2-metylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hydroxyetyl)-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyano-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxo-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-kyano-3,4-(metyléndioxy)-6-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-kyano-3,4-(metyléndioxy)-6-metoxifenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-6-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-6-metoxifenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxykarbonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hydroxyetyl)-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyano-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,6-dimetyl-3,4-(metyléndioxy)fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxycarbonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hydroxyetyl)-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyano-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxý-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-kyano-3,4-(metyléndioxy)-6-metylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-kyano-3,4(metyléndioxy)-6-metoxýfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-6-metylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-6-metoxýfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,6-bis(kyanometyl-3,4-(metyléndioxy)fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid.

So zreteľom na vyššie uvedené podmienky sú výhodnými derivátmi sulfónamidu všeobecného vzorca I spadajúcim pod všeobecný vzorec A, ich farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery



Ar¹ znamená monocyklickú alebo polycyklickú, výhodne monocyklickú alebo kondenzovanú bicyklickú arylovú alebo heteroarylovú skupinu substituovanú prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami, voleným na sebe nezávisle zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, skupinu NH₂, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkylkarbonylovú, formylovú, arylovú, heteroarylovú, alkoxyalkylovú, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu arylkarbonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, halogénarylovú a karbonylovú, pričom sú arylové a alkylové podiely prípadne substituované ktoroukoľvek zo skupín vyššie uvedených ako substituenty a majú priame alebo rozvetvené reťazce s až 12 atómami uhlíka, pričom substituenty sú výhodne atóm vodíka, aminoskupina, atóm halogénu, metylová skupina, metoxyskupina alebo aromatická skupina a

R¹ až R⁵ majú vyššie uvedený význam.

Výhodne znamená Ar¹ päťčlenný alebo šesťčlenný, substituovaný alebo nesubstituovaný aromatický alebo heteroaromatický kruh alebo kondenzovanú bicyklickú substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú skupinu, výhodne skupinu izoxazolylovú, tiazolylovú, pyrimidinylovú alebo fenylovú a najmä skupinu 3-izoxazolylovú, 5-izoxazolylovú, benzo-1,2,7-tiadiazol-4-ylovú, 2-pyrazinylovú alebo benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú.

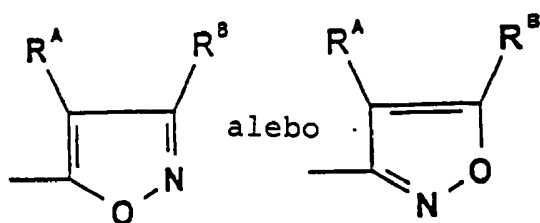
Symbol W znamená skupinu =C(halogén)₂, -(CH₂)_x-, =N(nižší alkyl), -C(O)-, =C(nižší alkyl)₂, -NH-, =NCOR¹⁶, -NHC(R¹²)-(R¹⁶)-, =NCO₂R¹⁶, -CH₂- alebo =CHR⁶ a x

vždy 0 až 3.

Význam symbolov R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 je volený na sebe nezávisle z významov symbolu Z, vyššie uvedených, alebo vždy dva symboly môžu vytvárať kruh obsahujúci jeden alebo niekoľko heteroatómov. Symbol R^{16} znamená atóm vodíka alebo nesubstituovanú alebo substituovanú alkylovú, alebo arylovú skupinu, výhodne atóm vodíka, metylovú alebo karboxymetylovú skupinu.

Vo všetkých prípadoch znamená X výhodne atóm síry.

Výhodne znamená Ar^1 izoxazolylovú skupinu všeobecného vzorca



kde R^A a R^B znamená skupiny i), ii) alebo iii)

i) R^A a R^B na sebe nezávisle znamená atóm vodíka, aminoskupinu, nitroskupinu, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxyskupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, alkyloxyskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu arylsulfinylovú, arylsulfonylovú, halogénalkylovú, halogénarylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, arylkarbonylovú, formylovú, prípadne substituovanú amidoskupinu, prípadne substituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový a alkinylový podiel obsahuje 1 až 14 atómov uhlíka a má priamy, rozvetvený alebo cyklický reťazec a arylový podiel obsahuje 4 až 16 atómov uhlíka, pričom R^2 neznámená atóm halogénu alebo pseudohalogénu.

ii) R^A a R^B spolu dohromady znamenajú skupinu $-(CH_2)_n$, kde znamená n 3 až 6 alebo

iii) R^A a R^B znamenajú spolu dohromady 1, 3-butadienylovú skupinu.

Výhodne znamená R^A a R^B na sebe nezávisle skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú, atóm halogénu alebo pseudohalogénu alebo atóm vodíka, pričom R^B neznámená atóm halogénu.

Výhodnými sú zlúčeniny spĺňajúce podmienku, že v prípade, keď Ar^1 znamená oxazolylovú skupinu, najmä 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú skupinu a W skupinu -NH-,

a) ak R^1 , R^2 , R^3 znamená metylovú skupinu a R^4 atóm vodíka, neznamená R^2 skupinu kyanometylovú, hydroxymetylovú, kyanoskupinu, skupinu metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú a 2-hydroxymetylovú,

b) ak R^1 znamená metoxyskupinu alebo metylovú skupinu keď R^2 a R^3 vytvárajú metyléndioxyskupinu, R^2 a R^3 znamená metoxyskupinu alebo spolu dohromady metyléndioxyskupinu a R^4 znamená atóm vodíka, neznamená R^5 metylovú skupinu, kyanoskupinu, skupinu acetylovú, metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú, kyanometylovú alebo 2-hydroxyetylovú a neznamená metoxyskupinu, keď R^1 znamená metylovú skupinu,

c) ak R^1 znamená kyanoskupinu alebo acetylovú skupinu R^2 a R^3 spolu metyléndioxyskupinu a R^4 atóm vodíka, neznamená R^5 metylovú skupinu, alebo metoxyskupinu,

d) ak R^1 znamená kyanometylovú skupinu, R^2 a R^3 spolu vytvárajú metyléndioxyskupinu a R^4 znamená atóm vodíka, neznamená R^5 kyanometylovú skupinu

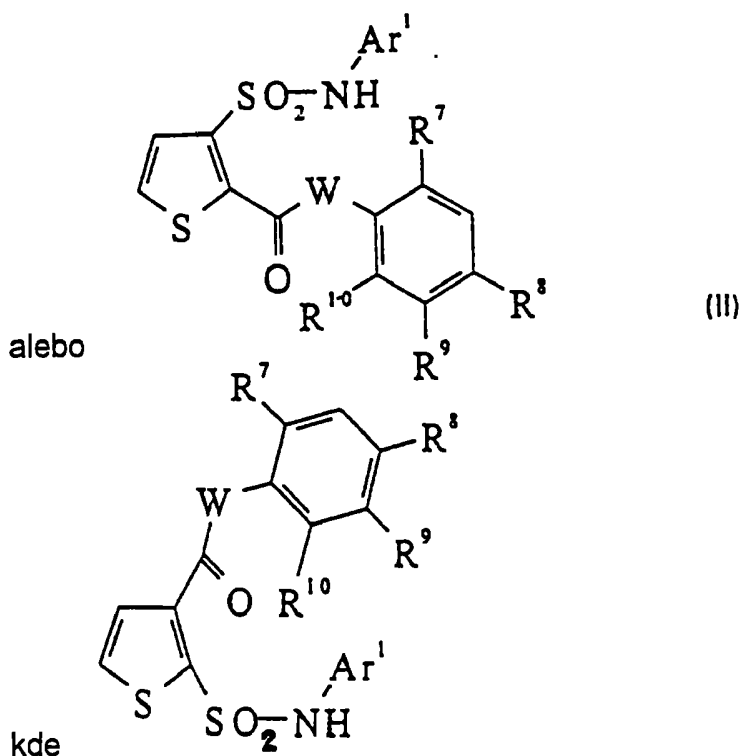
a s ďalšou podmienkou, že v prípade keď Ar^1 znamená 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú skupinu a W skupinu $-CH_2-$,

a) ak R^1 , R^2 a R^5 znamená metylovú skupinu a R^4 atóm vodíka, neznamená R^2 skupinu kyanometylovú, hydroxymetylovú, kyanoskupinu, skupinu metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú a 2-hydroxymetylovú,

b) ak R^1 znamená metoxyskupinu keď R^2 a R^3 znamená metoxy alebo spolu vytvárajú metyléndioxyskupinu, alebo metylovú skupinu,, keď R^2 a R^3 znamenajú spolu dohromady metyléndioxyskupinu a R^4 znamená atóm vodíka, neznamená R^5 (i) skupinu metylovú, acetylovú, metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú, kyanometylovú alebo 2-hydroxyetylovú a dodatočne (ii) neznamená metoxyskupinu alebo kyanoskupinu, keď R^1 znamená metylovú skupinu a (iii) neznamená kyanoskupinu, keď R^1 znamená metoxyskupinu a R^2 a R^3 znamenajú spolu dohromady metyléndioxyskupinu,

c) ak R^1 znamená kyanoskupinu alebo acetylovú skupinu, R^2 a R^3 spolu metyléndioxyskupinu a R^4 znamená atóm vodíka, neznamená R^5 metylovú skupinu, alebo metoxyskupinu.

Vynález zahrňuje deriváty sulfónamidov všeobecného vzorca II spadajúcich pod všeobecný vzorec A, ich farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery



Ar^1 má vyššie uvedený význam a R^7 má význam ako R^1 , R^8 má význam ako R^3 , R^9 má význam ako R^4 a R^{10} má význam ako R^5 . Výhodne znamená Ar^1 päťčlenný alebo šesťčlenný, substituovaný alebo nesubstituovaný aromatický alebo heteroaromatický kruh alebo kondenzovanú bicyklickú substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú skupinu, najmä skupinu 3-izoxazolylovú, 5-izoxazolylovú, benzo-1,2,7-tiadiazol-4-ylovú, 2-pyrazinylovú alebo benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú, predovšetkým skupinu 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú alebo skupinu 4-chlór-5-metyl-5-izoxazolylovú a W skupinu $-NH-$, $=NCO_2R^{16}$, $=NCOR^{16}$, $-NHC(R^{12})(R^{16})$ alebo $-CH_2-$ v prípade, keď R^9 znamená hydroxylovú skupinu.

Výhodné sú zlúčeniny podľa vynálezu, kde znamená R^9 nesubstituovanú alebo substituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú skupinu, prípadne nesubstituovanú alebo substituovanú alkoxykupinu, skupinu $OC(O)R^{16}$, OCO_2R^{16} , $NR^{12}R^{16}$ a $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, výhodne skupinu alkoxykarbonylalkylovú, karboxylalkylovú, dialkylaminoalkylovú, alkylsulfonylaminoskupinu a aminosulfonylovú skupinu za podmienky, že v prípade, keď W znamená skupinu $-NHC(R^{12})(R^{16})-$ môže R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} znamenať atóm vodíka.

Symboly R^7 , R^8 a R^{10} znamenajú výhodne skupinu alkylovú, halogénalkylovú, polyhalogénalkylovú, alkenylovú majúcu jednu alebo dve dvojité väzby, alkinylovú majúcu jednu alebo dve trojitú väzby, skupinu cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, arylovú, heteroarylovú, arylalkylovú alebo heteroarylalkylovú skupinu, výhodnejšie však skupinu nižšiu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú alebo arylovú

skupinu, avšak najvýhodnejšie metylovú skupinu. Sulfónamidy podľa vynálezu sú výhodne tiofén-3-sulfónamidy.

V určitom prevedení všeobecného vzorca II platí podmienka, že Ar^1 znamená 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú skupinu a W skupinu -NH-.

Ak R^7 , R^8 a R^{10} znamená metylovú skupiny, potom neznamená R^9 skupinu kyanometylovú, hydroxymetylovú, kyanoskupinu, skupinu metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú a 2-hydroxymetylovú skupinu,

ak R^{10} znamená metoxyskupinu alebo metylovú skupinu, keď R^8 a R^9 vytvárajú metyléndioxyskupinu a R^8 a R^9 metoxyskupinu alebo spolu dohromady metyléndioxyskupinu, potom R^7 neznamená skupinu metylovú, kyanoskupinu, skupinu acetylovú, metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú, kyanometylovú alebo 2-hydroxyetylovú a neznamená metoxyskupinu, keď R^{10} znamená metylovú skupinu,

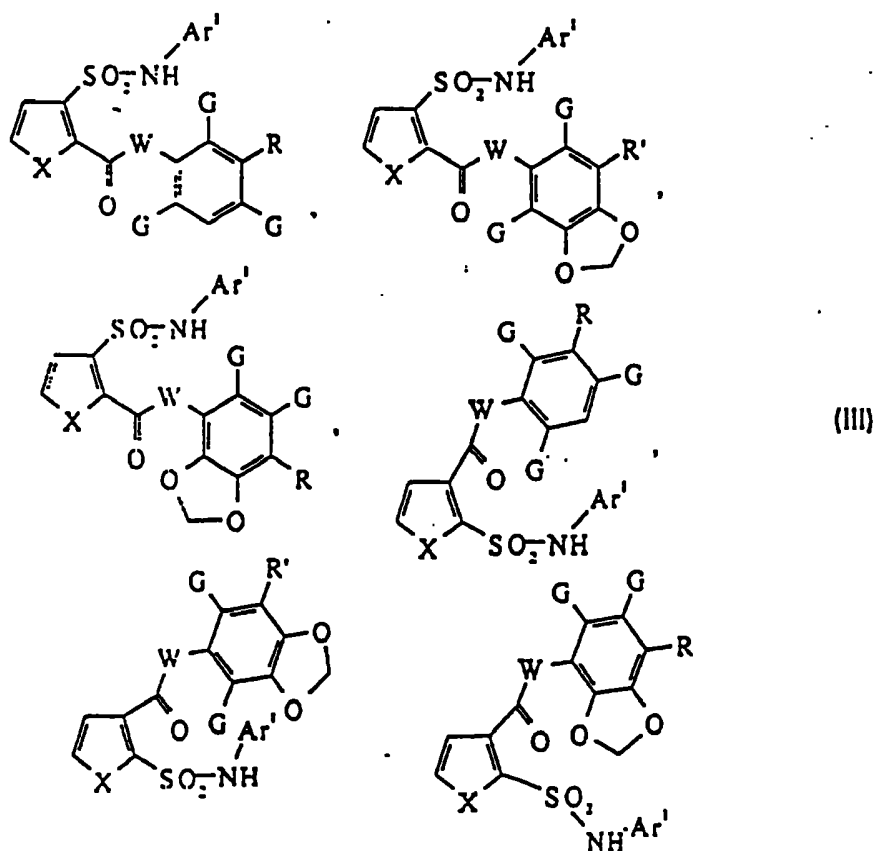
ak R^{10} znamená kyanoskupinu alebo acetylovú skupinu, R^8 a R^9 spolu metyléndioxyskupinu, neznamená R^7 metylovú skupinu alebo metoxyskupinu a

ak R^{10} znamená kyanometylovú skupinu a R^8 a R^9 spolu metyléndioxyskupinu, neznamená R^7 kyanometylovú skupinu,

pričom platí ďalšia podmienka, že R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} môžu znamenať atóm vodíka, keď W znamená skupinu $-NHC(R^{12})(R^{16})-$.

Ešte výhodnejším uskutočnením sú zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde skupiny symbolu R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} neobsahujú kyanoskupinu a W neznamená skupinu $-CH_2-$. Výhodnosť takýchto zlúčenín spočíva okrem iného v tom, že vykazujú zlepšené toxikologické profily v porovnaní s inými zlúčeninami všeobecného vzorca II.

Iným uskutočnením zlúčenín všeobecného vzorca A sú zlúčeniny všeobecného vzorca III



kde Ar¹ má vyššie uvedený význam. Znamená najmä:

Ar¹ päťčlenný alebo šesťčlenný substituovaný alebo nesubstituovaný aromatický a heteroaromatický kruh, výhodne skupinu 3-oxazolylovú, 5-oxazolylovú-, benzo-1,2,7-tiadiazol-4-ylovú, 2-pyrazinylovú alebo benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú.

X znamená najmä atóm síry

G a R znamenajú na sebe nezávisle nižšiu alkylovú skupinu, kyanoskupinu, skupinu $-(CH_2)_x(C(O)(CH_2)_x)$, $-(CH_2)_x$, $(CH_2)_xN$ -nižšiu alkylovú, $-(CH_2)_xC(O)NH_2$, D-, L- alebo racemickú aminoskupinu, primárnu alebo sekundárnu amidoskupinu, O-glykozidovú, hexózovú alebo ribózovú skupinu, skupinu $-S(O)_2NH_2$, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, acetoxyalkylovú skupinu, skupinu $-(CH_2)_xCOOH$, $-(CH_2)_xCOOH-$, CO_2 -nižšiu alkylovú skupinu, kyanoskupinu, heteroarylovú skupinu, skupinu $-COC(O)(CH_2)_xCH_3$, $-(CH_2)_xN(CH_3)_2$, sulfonylchloridovú skupinu, skupinu $S(O)_2NHR^{50}$, skupinu alkylarylovú, alkylheteroarylovú, $C(O)NHR^{50}$, $-(CH_2)_xOH$ alebo skupinu $-C(O)N(H)N(H)M$,

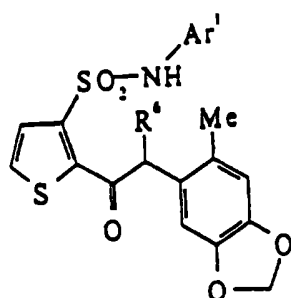
M znamená atóm vodíka alebo skupinu R^{50}

R^{50} znamená atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo nižšiu alkoxykupinu

R' znamená na sebe nezávisle atóm vodíka, skupina G alebo R,

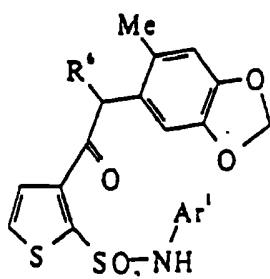
W znamená skupinu $=C(halo)_2$, $=N(H)$, $-(CH_2)_x-$, $=N(nižší\ alkyl)$, $-C(O)-$, $=C(nižší\ alkyl)_2$, kde znamená každé x na sebe nezávisle 0 až 3.

Ešte iným uskutočnením zlúčenín všeobecného vzorca A sú zlúčeniny všeobecného vzorca IV



(IV)

alebo

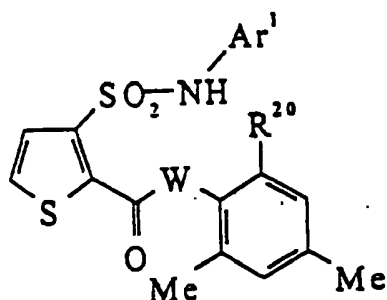


kde

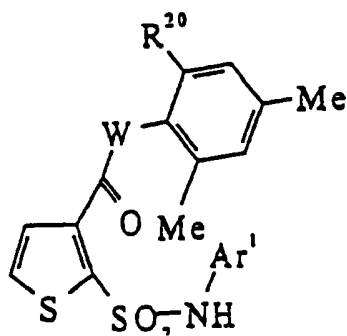
Ar^1 má význam uvedený vyššie, pričom s výnimkou keď R^6 znamená atóm vodíka, neznámená Ar^1 skupinu 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú, 4-chlór-5-metyl-3-izoxazolylovú alebo 3,4-dimetyl-5-izoxazolylovú. Výhodne znamená Ar^1 skupinu benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú alebo 2-metoxi-3-pyrazinylovú v prípade, keď znamená R^6 atóm vodíka. Symbol R^6 znamená atóm vodíka alebo substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu alkylovú alebo arylovú, pričom výhodne znamená atóm vodíka alebo substituovanú alebo nesubstituovanú nižšiu alkylovú skupinu, predovšetkým skupinu metylovú alebo karboxymetylovú.

Podľa iného uskutočnenia vo všeobecnom vzorci IV znamená Ar^1 skupinu 1,2,7-oxadiazol-4-ylovú alebo 2-metoxi-3-pyrazinylovú v prípade, keď R^6 znamená atóm vodíka alebo substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu alkylovú alebo arylovú, pričom výhodne znamená skupinu metylovú alebo karboxymetylovú.

Ešte iným uskutočnením zlúčenín všeobecného vzorca A sú zlúčeniny všeobecného vzorca V



alebo



(V)

kde Ar^1 má vyššie uvedený význam. Znamená najmä

Ar^1 skupinu 4-chlór-3-metyl-5-oxazolylovú,

W znamená skupinu -NH- a

R^{20} znamená skupinu arylovú, heteroarylovú, heterocyklickú, hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , SH, $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, zvyšok D, L racemickej aminokyseliny, skupinu ribózovú alebo hexózovú, O-glykozidovú, sulfonylchloridovú, $-(CH_2)_xOH$, NHOH, $NR^{12}R^{16}$, nitroskupinu, N_3 , skupinu OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ a $CONHR^{12}R^{16}$,

R^{16} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú,

R^{12} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{17}$ a $S(O)_nR^{17}$, kde znamená n 0 až 2,

R^{17} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú,

a R^{12} , R^{15} , a R^{16} sú prípadne substituované akoukoľvek skupinou zo súboru

významov symbolu Z.

Výhodne znamená R²⁰ skupinu -CONH₂, skupinu -COOH alebo fenylovú skupinu.

Z vyššie uvedených zlúčenín sú výhodné zlúčeniny, ktoré inhibujú alebo zvyšujú endotelínom sprostredkovanú aktivitu o približne 50 % v nižších koncentráciách ako 10 μM. Výhodnejšími sú zlúčeniny, ktoré inhibujú alebo zvyšujú endotelínom sprostredkovanú aktivitu o približne 50 % v koncentráciách nižších ako 1 μM, ešte výhodnejšie v koncentráciách nižších ako 0,1 μM, ešte výhodnejšie v koncentráciách nižších ako 0,01 μM a najvýhodnejšie v koncentráciách nižších ako 0,001 μM. Pripomína sa a ako bude nižšie opísané, koncentrácia IC₅₀ stanovená pri testoch *in vitro* je nelineárna funkcia inkubačnej teploty. Výhodné uvedené hodnoty sa týkajú testov vykonaných pri teplote 4 °C. Ak sa testy uskutočňujú pri teplote 24 °C, pozorujú sa trochu vyššie hodnoty (tabuľka I) koncentrácií IC₅₀. V súlade s tým sú koncentrácie IC₅₀ približne desaťkrát vyššie. Okrem toho sa na štandardných zvieracích modeloch vykonávajú skúšky na nájdenie zlúčenín, ktoré vykazujú najvyššiu biologickú dostupnosť a stabilitu.

Ako najvýhodnejšie sa uvádzajú zlúčeniny, ktoré sú ET_A selektívne, to znamená, že vykazujú vzájomné pôsobenie s ET_A receptormi pri podstatne nižších koncentráciách (pri hodnote IC₅₀ aspoň približne desaťkrát nižšej, výhodne stokrát nižšej) ako je ich vzájomné pôsobenie s ET_B receptormi. Výhodné sú najmä zlúčeniny, ktoré vykazujú vzájomné pôsobenie s ET_A pri hodnote IC₅₀ nižšie ako 10 μM, výhodne nižšej ako 1 μM, ešte výhodnejšie pri koncentráciách nižších ako 0,1 μM, avšak s ET_B pri hodnote IC₅₀ väčšej ako približne 10 μM, alebo zlúčeniny, ktoré vykazujú vzájomné pôsobenie s ET_B pri hodnote IC₅₀ menšej ako približne 10 μM, výhodnejšie pri koncentráciách nižších ako 1 μM a najvýhodnejšie 0,1 μM, avšak pri vzájomnom pôsobení s ET_A pri hodnote IC₅₀ väčšej ako približne 10 μM.

Podľa vynálezu sú tiež zaujímavé všetky farmaceuticky vhodné deriváty zlúčenín podľa vynálezu, vrátane solí, esterov, kyselín a zásad, solvátov, hydrátov a prodrog sulfónamidov podľa vynálezu. Ako výhodné, farmaceuticky prijateľné soli sa uvádzajú v príkladoch, bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, amónne soli, napríklad soli so zásadami zahrňujúcimi N,N-dibenzyletyléndiamín, chlórprokaín, cholín, amónium, dietanolamín a iné hydroxyalkylamíny, etyléndiamín, N-metylglukamín, prokaín, N-benzylfenyletylamín, 1-*p*-chlórbenzyl-2-pyrolidín-1'-

ylmetylbenzimidazol, dietylamín a iné alkylamíny, piperazín, tris(hydroxymetyl)aminometán, soli alkalických kovov, ako sú napríklad lítium, sodík a draslík, soli kovov alkalických zemín, ako sú napríklad bárium, vápnik a horčík, soli prechodných kovov, ako sú napríklad zinok a iné kovy, ako sú napríklad natriumhydrogénfosfát, dinátriumfosfát, výhodne soli alkalických kovov a predovšetkým sodná soľ. Ďalej tiež soli s minerálnymi kyselinami, napríklad hydrochloridy a sulfáty a soli organických kyselín, ako sú napríklad acetáty, laktáty, maláty, tartráty, citráty, askorbáty, sukcináty, butyráty, valeráty a fumaráty. Soli alkalických kovov najmä sodné soli, sú podľa vynálezu výhodné. Najvýhodnejšími sú sodné soli. Všetky vyššie uvedené soli sú uvádzané iba ako príklad a nie so zámerom akéhokoľvek obmedzenia.

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov na podávanie vhodným spôsobom a prostriedkov obsahujúcich účinné koncentrácie aspoň jednej zlúčeniny podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, esteru, kyseliny alebo zásady, solvátu, hydrátu a prodrogy sulfónamidu, výhodne soli, predovšetkým sodné soli, napríklad, bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, natriumhydrogenfosfátovej soli, predovšetkým však sodné soli, ktoré uvoľňujú účinné množstvo na ošetrovanie stavov ako sú hypertenzia, mŕtvica, kardiovaskulárne ochorenia, srdcové ochorenia vrátane infarktu myokardu, pulmonárna hypertenzia, erythropoetínom sprostredkovaná hypertenzia, respiračné ochorenia, zápalové ochorenia vrátane astmy, bronchokonstrikcie, oftalmické ochorenia, vrátane glaukómu a neprimeranej obličkovej perfúzie, gastroenterické ochorenia, zlyhanie obličiek, endotoxínový šok, menštruačné poruchy, pôrodné stavy, rany, anafylaktický šok, hemoragický šok a iné ochorenia, na ktorých sa podieľa endotelínom sprostredkovaná odozva, alebo ktoré zahrňujú vazokonstrikciu alebo ich symptómy sa môžu zmierňovať podávaním endotelínového agonistu a antagonistu.

Farmaceutické prostriedky majú vhodnú podobu na podávanie akoukoľvek žiaducou cestou a zahrňujú roztoky, suspenzie, emulzie, tablety, dispergovateľné tablety, pilulky, kapsuly, prášky, suché prášky na vdychovanie, prostriedky na oneskorené uvoľňovanie, aerosóly pre nazálne a respiračné podávanie, náplasti na transdermálne podávanie a prostriedky na akékoľvek iné podávanie. Farmaceutické prostriedky majú byť vhodné na orálne podávanie, parenterálne podávanie vstrekaním, vrátane subkutánneho, intramuskulárneho alebo intravenózneho vstrekovania ako vstrekovateľné vodné alebo olejové roztoky alebo emulzie,

prostriedky na transdermálne podanie a na podanie inými zvolenými spôsobmi.

Vynález tiež zahrňuje lyofilizované prášky sulfónamidových derivátov, spôsoby ich prípravy a prostriedky, ktoré ich obsahujú v rekonštituovanej podobe lyofilizovaných práškov.

Ako výhodné farmaceutické prostriedky sa uvádzajú sterilné lyofilizované prášky obsahujúce farmaceuticky vhodné soli, výhodne sodné soli, predovšetkým sodnú soľ sulfónamidu. Rovnako sú výhodné kapsuly aj tabletky. Zvlášť výhodnými sú farmaceutické prostriedky, ktoré uvoľňujú účinné množstvo na ošetrovanie hypertenzie alebo obličkovej nedostatočnosti. Tieto účinné množstvá a koncentrácie sú účinné pri zmierňovaní akýchkoľvek symptómov ktorejkoľvek z porúch.

Podľa jedného uskutočnenia sú farmaceutickými prostriedkami lyofilizované pevné látky obsahujúce jednu alebo niekoľko solí, výhodne natriumhydrogenfosfát alebo sodné soli, predovšetkým sodné soli jednej alebo niekoľkých sulfónamidových zlúčenín všeobecného vzorca I a prípadne aspoň jednu ďalšiu látku zo súboru zahrňujúceho pufor, ako napríklad sodný alebo draselný fosfát, alebo citrát; solubilizačné činidlo napríklad produkt na báze polyetylén glykol-8-kaprylových kaprinových glyceridov (LABRASOL, obchodný produkt spoločnosti Gattefosse SA, Francúzsko), DMSO, bis(trimetylsilyl)acetamid, etanol, propylén glykol (PG) alebo polyvinylpyrolidón (RVR); a cukor alebo iný uhl'ohydrát, napríklad sorbitol alebo dextróza.

Podľa iného uskutočnenia majú farmaceutické prostriedky pevnú formu, výhodne formu kapsúl alebo tabliet. Podľa výhodného uskutočnenia majú farmaceutické prostriedky pevnú formu, výhodne sú to kapsuly alebo tablety obsahujúce hmotnostne 10 až 100 %, výhodne 50 až 95 %, ešte výhodnejšie 75 až 85 a predovšetkým 80 až 85 % jednej alebo niekoľkých solí, výhodne natriumhydrogenfosfátu alebo sodnej soli, predovšetkým sodnej soli jednej alebo niekoľkých sulfónamidových zlúčenín všeobecného vzorca I; 0 až 25 % výhodne 8 až 15 % excipientu alebo spojiva, ako je napríklad laktóza alebo mikrokryštalická celulóza; približne 0 až 10 %, výhodne približne 3 až 7 % rozptyľovacieho činidla, napríklad modifikovaného škrobu alebo celulóзовého polyméru, najmä zosietenej natriumkarboxymetylcelulózy, ako je natriumcroscarmelóza (Crosscarmellose sodium NF, produkt obchodného názvu AC-DL-SOL spoločnosti FMC Corporation, Philadelphia, PA) alebo natriumglykolát škrobu; 0 až 2 % mazadla, ako je napríklad stearát horečnatý, mastenec alebo stearát vápenatý. Rozptyľovacie činidlo, ako je

nátriumkarboxymetylcelulóza, alebo nátriumglykolát škrobu, umožňuje rýchle rozrušenie celulózovej matrice pre bezprostredné uvoľňovanie účinnej látky po rozpustení povlakového polyméru. Vo všetkých uskutočneniach presné množstvo účinnej látky a pomocných prísad sa môže stanoviť empiricky a je funkciou cesty podania a ošetrovanej poruchy.

Ako uskutočnenie farmaceutického prostriedku podľa vynálezu sa napríklad uvádzajú kapsuly obsahujúce hmotnostne približne 80 až 100 %, výhodne približne 75 až 95 %, výhodnejšie približne 83 % jednej alebo niekoľkých solí jednej alebo niekoľkých sulfónamidových zlúčenín všeobecného vzorca I; približne 0 až 15 % výhodne približne 11 % excipientu alebo spojiva, ako je napríklad laktóza alebo mikrokryštalická celulóza; približne 0 až 10 %, výhodne približne 5 % rozptyľovacieho činidla, ako je nátriumkarboxymetylcelulóza alebo nátriumglykolát škrobu; a približne 0 až 5 %, výhodne približne 1 % mazadla, ako je stearát horečnatý. Na podanie prichádzajú tiež do úvahy pevné formy, ako sú tablety. Ich presné množstvo a zloženie pracovník v odbore môže empiricky stanoviť.

Vynález sa týka tiež spôsobov používajúcich takých farmaceutických prostriedkov na úpravu vzájomného pôsobenia endotelínového peptidu s ET_A a/alebo s ET_B receptormi. Tieto spôsoby sú založené na uvádzaní do vzájomného styku receptorov s jednou alebo niekoľkými formulovanými farmaceuticky aktívnymi solami sulfónamidov, výhodne s formulovanými sodnými solami sulfónamidov pred uvedením do vzájomného styku receptorov s endotelínovým peptidom, súčasne s uvedením do tohto styku alebo po uvedení do tohto styku.

Vynález sa týka tiež spôsobov inhibície väzby endotelínového peptidu na endotelínový receptor. Tieto spôsoby sú založené na uvedení do vzájomného styku receptora s jednou alebo s niekoľkými zlúčeninami alebo s jednou alebo s niekoľkými formulovanými farmaceuticky aktívnymi solami sulfónamidov pred uvedením do vzájomného styku receptorov s endotelínovým peptidom, súčasne s uvedením do tohto styku alebo po uvedení do tohto styku.

Vynález sa týka tiež spôsobu ošetrovania porúch sprostredkovaných endotelínom, vrátane avšak bez zámeru akéhokoľvek obmedzenia, hypertenzie, astmy, očnej hypertenzie, glaukómu a neprimeranej obličkovej perfúzie a iných stavov, ktoré sú nejakým spôsobom sprostredkované endotelínovým peptidom alebo ošetrovania porúch, ktoré zahŕňujú vazokonstrikciu, alebo ktoré sú zmierňované podávaním endotelínového agonistu alebo antagonistu.

Najmä sa vynález týka spôsobu ošetrovania porúch sprostredkovaných endotelínom podávaním účinného množstva sulfónamidov, jeho prodrog alebo iných vhodných derivátov sulfónamidov. Zvlášť sa vynález týka spôsobu ošetrovania porúch sprostredkovaných endotelínom, ako sú hypertenzia, mŕtvica, kardiovaskulárne ochorenie, srdcové ochorenie vrátane infarktu myokardu, pulmonárnej hypertenzie, erytropoetínom sprostredkovaná hypertenzia, respiračné ochorenia, zápalové ochorenia vrátane astmy, bronchokonstrikcia, oftalmické ochorenia vrátane glaukómu a neprimeraná obličková perfúzia, gastroenterické ochorenia, zlyhanie obličiek, endotoxínový šok, menštruačné poruchy, pôrodné stavy, rany, anafylaktický šok, hemoragický šok a iné ochorenia, na ktorých sa podieľa endotelínom sprostredkovaná odozva, podávaním účinného množstva aspoň jedného sulfónamidu podľa vynálezu spolu s farmaceuticky vhodným nosičom. Predovšetkým sa vynález týka spôsobu ošetrovania hypertenzie a zlyhania obličiek.

Ako najvýhodnejšie sa uvádzajú spôsoby ošetrovania prostriedkami, ktoré obsahujú aspoň jeden sulfónamid, ktorý inhibuje vzájomné pôsobenie endotelínu-1 s ET_A receptormi pri hodnote IC_{50} nižšej ako $10\ \mu M$, výhodne nižšej ako $5\ \mu M$, výhodnejšie nižšej ako $1\ \mu M$, ešte výhodnejšie nižšej ako $0,1\ \mu M$, avšak najvýhodnejšie nižšej ako $0,05\ \mu M$. Ako ďalšie výhodné sa uvádzajú spôsoby ošetrovania prostriedkami, ktoré obsahujú farmaceuticky vhodné soli aspoň jedného sulfónamidu, ktorý je ET_A selektívny alebo farmaceuticky vhodné soli aspoň jedného sulfónamidu, ktorý je ET_B selektívny. Spôsoby, pri ktorých sa podáva sulfónamid, ktorý je ET_A selektívny, sú vhodné na ošetrovanie stavov, ako je hypertenzia a spôsoby, pri ktorých sa podáva sulfónamid, ktorý je ET_B selektívny, sú vhodné na ošetrovanie stavov, ako je astma, ktoré vyžadujú bronchodilatáciu.

Pri takýchto spôsoboch ošetrovania sa podáva účinné množstvo farmaceutického prostriedku obsahujúceho terapeuticky účinné množstvo sulfónamidu formulovaného na orálne, intravenózne, lokálne a topické podávanie na ošetrovanie porúch, ako sú hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenia, srdcové ochorenia vrátane infarktu myokardu, pulmonárna hypertenzia, erytropoetínom sprostredkovaná hypertenzia, respiračné ochorenia, zápalové ochorenia vrátane astmy, bronchokonstrikcie, oftalmické ochorenia vrátane glaukómu a neprimeraná obličková perfúzia, gastroenterické ochorenia, zlyhanie obličiek, endotoxínový šok, menštruačné poruchy, pôrodné stavy, rany, anafylaktický šok, hemoragický šok a iné ochorenia, na ktorých sa podieľa endotelínom sprostredkovaná odozva. Takéto

množstvo má byť účinné na zmiernenie alebo na elimináciu aspoň jedného symptómu vyššie uvedených ochorení a porúch.

Vynález sa tiež týka spôsobu identifikácie a izolácie endotelínových receptorových podtypov. Zvlášť sa vynález týka detekcie, rozlišovania a izolácie endotelínových receptorov za použitia sulfónamidov podľa vynálezu.

Okrem toho sa vynález týka spôsobu identifikácie zlúčenín, ktoré sú vhodné na použitie pri ošetrovaní určitých ochorení, teda zlúčenín na základe ich prednostnej afinity k určitému endotelínovému receptorovému podtypu.

Vynález sa týka tiež výrobného produktu, ktorý obsahuje obalový materiál a derivát sulfónamidu podľa vynálezu, ktorý je účinný pri zmiernení symptómov ochorení sprostredkovaných endotelínom, ktorý antagonizuje pôsobenie endotelínu alebo inhibuje väzbu endotelínového peptidu na ET receptor s IC_{50} menšou hodnotou ako približne 10 μM , pričom obalový materiál obsahuje etiketu uvádzajúcu, že sa sulfónamid alebo jeho farmaceutický vhodná soľ používajú na antagonizáciu pôsobenia endotelínu, na zmiernenie symptómov ochorení sprostredkovaných endotelínom alebo na inhibíciu väzby endotelínu na endotelínový receptor.

Pokiaľ nie je uvedené inak, majú všetky používané technické a vedecké výrazy známy význam pre pracovníkov v odbore.

Výrazom „endotelínový (ET) peptid“ sa vždy myslia peptidy, ktoré majú v podstate aminokyselinovú sekvenciu endotelínu-1, endotelínu-2 alebo endotelínu-3, a ktoré pôsobia ako účinné endogénne vazokonstričné peptidy.

Výrazom „endotelínom sprostredkovaný stav“ sa vždy myslí stav, ktorý je spôsobovaný abnormálnou endotelínovou aktivitou alebo stav, pri ktorom zlúčeniny, ktoré inhibujú aktivitu endotelínu, majú terapeutické použitie. Ako takéto stavy, avšak bez ako akéhokoľvek obmedzenia, sa uvádzajú hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenia, astma, zápalové ochorenia, oftalmické ochorenia, menštruačné poruchy, pôrodné stavy, gastroenterické ochorenia, zlyhanie obličiek, pulmonárna hypertenzia, endotoxínový šok, anafylaktický šok a hemoragický šok. Endotelínom sprostredkované stavy zahŕňujú také stavy, ktoré sú následkom terapie činidlami, ako sú erythropoetín a činidla potlačujúceho imunitu, ktoré zvyšujú hladinu endotelínu.

Výrazom „účinné množstvo zlúčeniny na ošetrovanie určitého ochorenia“ sa vždy myslí množstvo, ktoré je účinné pri zmiernení alebo pri určitom znížení symptómov, spojených s ochoreniami alebo s chorobným stavom. Takéto množstvo sa môže podávať ako jedna dávka alebo sa môže podávať podľa režimu, ktorý je

účinný. Množstvo má ošetrovať ochorenie, avšak spravidla sa podáva na zmiernenie symptómov ochorenia. Spravidla je nutné opakované podávanie na dosiahnutie takého zmiernenia symptómov ochorenia.

Výrazom „endotelínový agonista“ sa vždy myslí zlúčenina, ktorá podporuje alebo vykazuje biologickú aktivitu spojenú s endotelínovým peptidom.

Výrazom „endotelínový antagonista“ sa vždy myslí zlúčenina, akou je droga alebo protilátka, ktorá inhibuje endotelínom stimulovanú vazokonstrikciu a kontrakciu a iné fyziologické odozvy sprostredkované endotelínom. Antagonista môže pôsobiť narušovaním vzájomného pôsobenia endotelínu s receptorom špecifickým pre endotelín alebo narušujúci fyziologickú odozvu alebo biologickú aktivitu endotelínového izopeptidu, napríklad vazokonstrikciu. V rámci vynálezu endotelínové antagonisty narušujú endotelínom sprostredkovanú vazokonstrikciu alebo iné odozvy alebo narušujú vzájomné pôsobenie endotelínu so špecifickým receptorom pre endotelín, ako sú ET_A receptory, čo sa zisťuje testami, ktoré sú známe pracovníkom v odbore.

Účinnosť potenciálnych agonistov a antagonistov sa môže posudzovať testami, ktoré sú známe pracovníkom v odbore. Napríklad endotelínová agonistová aktivita sa môže identifikovať na základe schopnosti stimulovať vazokonstrikciu izolovanej krysej hrudnej aorty alebo vrátnicových cievnych kruhových segmentov (Borges a kol., Tissue selectivity of endothelin, Eur. J. Pharmacol. 165, str. 223 až 230, 1989). Endotelínová antagonistová aktivita sa môže identifikovať na základe schopnosti narušovať vazokonstrikciu. Testy slúžiace ako príklad sú opísané v príkladovej časti. Ako je vyššie uvedené, výhodná IC_{50} koncentrácia sa vzťahuje na testy zlúčenín, ktorá sa inkubuje s bunkami, nesúcimi ET receptor, pri teplote 4 °C. Hodnoty testu, vykonávaného inkubáciou pri teplote 24 °C sú menej výhodné. Na účely porovnania sú tieto hodnoty vždy o niečo vyššie ako koncentrácie stanovené pri teplote 4 °C.

Výrazom „biologická dostupnosť“ sa vždy myslí rýchlosť a miera absorpcie. Spôsoby stanovenia biologickej dostupnosti sú pracovníkom v danom odbore známe. Napríklad sa biologická dostupnosť akejkoľvek zlúčeniny podľa vynálezu môže stanovovať empiricky podaním zlúčeniny zvieraťu, následným odoberaním vzorky krvi v daný čas a zmeraním koncentrácie zlúčeniny v krvi. Polčas *in vivo* ($t_{1/2}$) je definovaný ako čas potrebný na zníženie koncentrácie zlúčeniny v krvi na polovicu. Stanovenie plôch pod krivkou na intravenózne podávanie sa môže použiť na

stanovenie plôch pod krivkou na orálne podávanie na získanie hodnôt biologickej dostupnosti (Milo Gibal, Biopharmaceutics and Pharmacology, 4. vydanie, Lea and Sediger, 1991).

Výrazom „účinnosť“ sa vždy myslí maximálny účinok, ktorý sa môže so zlúčeninou dosiahnuť. Účinnosť sa môže posudzovať testami, ktoré sú známe pracovníkom v odbore. Napríklad sa môže zisťovať na základe vlastností zlúčeniny a jej receptorového efektorového systému a môže sa odpočítat' z krivky koncentrácia-efekt. Účinnosť *in vivo* sa zisťuje na zvieracích modeloch. Napríklad sa účinnosť *in vivo* opisovaných zlúčenín podľa vynálezu môže stanovovať na základe hypoxie navodenej pulmonárnou hypertenziou u krýs (DiCaro a kol., Am. J. Physiol. 269, str. L690 až L697, 1995).

Výrazom „biologická účinnosť alebo bioaktivita endotelínu“ sa vždy myslí akákoľvek účinnosť alebo aktivita navodená, zosilnená alebo ovplyvnená endotelínom *in vivo*. Tento výraz tiež zahrňuje schopnosť väzby na určité receptory a indukovať funkčnú odozvu, ako je napríklad vazokonstrikcia. Môže sa posudzovať *in vivo* testami rovnako ako *in vitro* testami, ako je ďalej v príkladoch uvedené. Ako príslušné aktivity sa uvádzajú, avšak bez akéhokoľvek obmedzenia, vazokonstrikcie, vazorelaxácie a bronchodilatácie. Napríklad sa javí, že ET_B je expresovaný vo vaskulárnych endoteliálnych bunkách a môže sprostredkovať vazodilatáciu a iné takéto odozvy; zatiaľ čo ET_A receptory, ktoré sú endotelín-1-spezifické, sú na hladkých svaloch a sú spojované s vazokonstrikciou. Môžu sa používať akékoľvek testy, známe pracovníkom v odbore, na meranie alebo na zisťovanie takejto aktivity (napríklad Spokes a kol., J. Cardiovasc. Pharmacol 13 (Suppl. 5), str. S191 až S192, 1989; Spinella a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, str. 7443 až 7446, 1991; Caedell a kol. Neurochem. Int. 18, str. 571 až 574, 1991; a nižšie uvedené príklady).

Výrazom „IC₅₀“ sa vždy myslí množstvo, koncentrácia alebo dávka určitej testovanej zlúčeniny, pri ktorých sa dosahuje 50% inhibície maximálnej odozvy, ako je viazanie endotelínu na tkanivové receptory, pri skúškach takej odozvy.

Výrazom „EC₅₀“ sa vždy myslí množstvo, koncentrácia alebo dávka určitej testovanej zlúčeniny, pri ktorých sa vyvoláva na dávke závislá odozva pri 50% maximálnej expresii navodenia určitej odozvy vyvolanej alebo zosilnenej určitou zlúčeninou.

Výrazom „sulfónamid, ktorý je ET_A selektívnym“ sa vždy myslia sulfónamidy, ktoré vykazujú IC₅₀ aspoň desaťkrát nižšie so zreteľom na ET_A receptory v porovnaní

s ET_B receptormi.

Výrazom „sulfónamid, ktorý je ET_B selektívny, sa vždy myslia sulfónamidy, ktoré vykazujú IC_{50} aspoň desaťkrát nižšie so zreteľom na ET_B receptory v porovnaní s ET_A receptormi.

Výrazom „farmaceuticky vhodné soli, estery, hydráty, solváty alebo iné deriváty zlúčenín podľa vynálezu“ sa vždy myslia akékoľvek soli, estery alebo iné deriváty a prodrogy, ktoré môže pracovník v odbore pripraviť známymi spôsobmi a tiež derivatizácia za prípravy zlúčenín, ktoré sa môžu podávať ľuďom a zvieratám bez podstatnejšieho toxického pôsobenia, a ktoré sú farmaceuticky účinné. Ako farmaceuticky vhodné soli sa v príkladoch, avšak bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, uvádzajú soli alkalických kovov a kovov alkalických zemín, ako sú soli sodné, draselné, lítne, vápenaté a horečnaté; soli prechodný kovov, ako sú soli zinku, medi a hliníka; soli polykatiónových iónov, ako sú soli amóniové a substituované soli amóniové a soli organických amínov, ako sú soli hydroxyalkylamínov a alkylamínov; soli minerálnych kyselín, ako sú hydrochloridy a sulfáty, soli organických kyselín ako sú acetáty, laktáty, maláty, tartráty, citráty, askorbáty, sukcináty, butyráty, valeráty a fumaráty. Do úvahy prichádzajú tiež zodpovedajúce estery. Znova sa však pripomína, že vyššie uvedený výpočet slúži len ako príklad, ktorý nie je nijako obmedzujúci.

Výrazom „sodné soli“ sa vždy myslia soli akejkoľvek sodnej zlúčeniny, ktoré obsahujú kation sodíka, a ktoré môžu obsahovať ďalšie ióny, ako fosforečný ión HPO_4^{2-} . Výraz sodné soli znamená špecificky, že kationom je sodík.

Výrazom „ošetrovanie“ sa vždy myslí spôsob, ktorým sú symptómy alebo stavy, poruchy alebo ochorenia zmierňované alebo inak priaznivo menené. Ošetrovanie tiež zahŕňa akékoľvek farmaceutické použitie zlúčenín podľa vynálezu, napríklad ako antikoncepčných činidiel.

Výrazom „zmiernovanie symptómov určitých porúch podávaním určitých farmaceutických zlúčenín“ sa vždy myslí akékoľvek uľahčenie ako trvalé tak i dočasné, alebo úľava alebo zmiernenie ťažkostí, ktoré sa môžu pripisovať alebo spojovať s podaním zlúčenín podľa vynálezu.

Výrazom „v podstate čistý“ sa vždy myslí dostatočne homogénny, javiaci sa bez ľahko zistiteľných nečistôt podľa stanovenia štandardnými analytickými spôsobmi, ako sú chromatografia na tenkej vrstve (TLC), gélová elektroforéza a vysoko účinná kvapalinová chromatografia (HPLC), používanými pracovníkmi v odbore na

posudzovanie čistoty produktov alebo dostatočná čistota, pri ktorej ďalšie spôsoby čistenia nemenia zistiteľné fyzikálne a chemické vlastnosti, ako sú enzymatická a biologická aktivita zlúčenín. Spôsoby čistenia zlúčenín, na získanie v podstate čistej zlúčeniny, sú pracovníkom v odbore známe. V podstate chemicky čistá zlúčenina však môže obsahovať zmes stereoizomérov. V takýchto prípadoch môže ďalšie čistenie zvyšovať špecifickú aktivitu zlúčeniny.

Výrazom „biologická aktivita“ sa vždy myslí aktivita *in vivo* zlúčeniny alebo fyziologická odozva, ktorá je výsledkom po podaní *in vivo* zlúčeniny, farmaceutického prostriedku alebo ich zmesi. Biologická aktivita preto zahŕňa terapeutické pôsobenie a farmaceutickú aktivitu takej zlúčeniny, farmaceutického prostriedku alebo ich zmesi.

Výrazom „zvýšená stabilita prostriedku“ sa vždy myslí, že percento aktívnej zlúčeniny vo farmaceutickom prostriedku, stanovené pre pracovníkov v odbore známymi spôsobmi, napríklad vysoko účinnou kvapalinovou chromatografiou alebo plynovou chromatografiou po určený čas po príprave farmaceutického prostriedku je percento aktívnej zlúčeniny vo farmaceutickom prostriedku výrazne vyššie ako v inom farmaceutickom prostriedku v rovnakom období po jeho príprave. V tomto prípade prostriedky podľa vynálezu majú zvýšenú stabilitu než prostriedky známe zo stavu techniky.

Výrazom „prodroga“ sa vždy myslí zlúčenina, ktorá po podaní *in vivo* metabolizuje alebo sa inak mení na biologicky, farmaceuticky alebo terapeuticky aktívnu formu zlúčeniny podľa vynálezu. Na výrobu prodrogy sa farmaceuticky aktívna zlúčenina modifikuje tak, že sa aktívna zlúčenina generuje biologickými procesmi. Prodroga môže byť určená na úpravu metabolickej stability alebo na transportné charakteristiky drogy, na maskovanie vedľajších účinkov alebo toxicity, na zlepšenie chuti drogy alebo na úpravu iných charakteristických vlastností drogy. Na základe farmakodynamických procesov a drogového metabolizmu *in vivo* je pracovník v odbore schopný farmaceuticky aktívnu zlúčeninu prevádzať na jej prodrogu (napríklad Noggrady, Medicinal Chemistry and Biological Approach, Oxford University Press, New York, str. 388 až 392, 1985). Napríklad succinylsulfatiazol je prodrogou 4-amino-N-(2-tiazoyl)benzénsulfónamidu (sulfatiazol), ktorý mení transportné charakteristiky.

Výrazom „kyselinový izoster“ sa vždy myslí skupina, ktorá sa výrazne ionizuje pri fyziologickej hodnote pH. Ako príklady vhodných kyselinových izosterov sa

uvádzajú sulfoskupina, fosfonoskupina, skupina alkylsulfonylkarbamoylová, tetrazolylová, arylsulfonylkarbamoylová alebo heteroarylsulfonylkarbamoylová skupina.

Výrazom „halogén“ sa vždy myslí atóm halogénu, teda atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

Výrazom „pseudohalogén“ sa vždy myslia zvyšky zlúčenín, ktoré sa chovajú podobne ako atómy halogénu. Takéto zlúčeniny sa používajú rovnakým spôsobom a spracovávajú sa rovnakým spôsobom ako halogenidy (X, kde X znamená atóm halogénu, napríklad chlór alebo bróm). Ako pseudohalogenid sa napríklad, avšak bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, uvádza kyanid, kyanát, tiokyanát, selenokyanát a azid.

Výrazom „alkyl“ sa vždy myslí alifatická uhľovodíková skupina alebo podiel s priamym alebo s rozvetveným reťazcom s 1 až 12 atómami uhlíka v reťazci. Výhodnými alkylovými skupinami sú nižšie alkylové skupiny, ktoré obsahujú v reťazci 1 až 6 atómov uhlíka. Výrazom rozvetvená sa myslí, že aspoň jedna nižšia alkylová skupina, napríklad metylová, etylová alebo propylová skupina, je viazaná na lineárny alkylový reťazec. Alkylová skupina môže byť nesubstituovaná alebo na sebe nezávisle substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňujúceho atóm halogénu, skupinu karboxylovú, formylovú, sulfoskupinu, sulfinoskupinu, karbamoylovú skupinu, aminoskupinu alebo iminoskupinu. Ako príklady alkylových skupín sa uvádzajú skupina metylová, etylová, propylová, skupina metánovej kyseliny, etánovej kyseliny, propánovej kyseliny, etánsulfínovej kyseliny a etánsulfónovej kyseliny.

Výrazom „nižšia“ v spojení so skupinou alkylovou, alkenylovou alebo alkinylovou sa vždy myslí skupina s približne 6 atómami uhlíka alebo s nižším počtom atómov uhlíka. Týmto výrazom v spojení s arylovou alebo heteroarylovou skupinou sa vždy myslí, že skupina obsahuje najviac 6 atómov v kruhu. Nižšia alkylová, nižšia alkenylová a nižšia alkinylová skupina obsahuje menej ako 6 atómov uhlíka v kruhu. Výhodné zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú ako alkylové, alkenylové a alkinylové podiely nižšie alkylové, nižšie alkenylové a nižšie alkinylové podiely.

Výrazom „alkenyl“ sa vždy myslí alifatická uhľovodíková skupina alebo podiel majúci dvojitzú väzbu medzi dvoma atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 2 až 10 atómami uhlíka v reťazci. Výhodné alkenylové skupiny majú v reťazci 2 až približne 4 atómy uhlíka. Výrazom rozvetvená sa myslí, že aspoň jedna

nižšia alkylová skupina, alebo nižšia alkenylová skupina je viazaná na lineárny alkenylový reťazec. Alkenylová skupina môže byť nesubstituovaná alebo na sebe nezávisle substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňujúceho atóm halogénu, skupinu karboxylovú, formylovú, sulfoskupinu, sulfinoskupinu, karbamoylovú skupinu, aminoskupinu alebo iminoskupinu. Ako príklady alkenylových skupín sa uvádzajú skupina etenylová, propenylová, karboxyetenylová, karboxypropenylová, sulfinoetenylová a sulfonoetenylová skupina.

Výrazom „alkynyl“ sa vždy myslí alifatická uhľovodíková skupina alebo podiel majúci trojitú väzbu medzi dvoma atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 2 až 10 atómami uhlíka v reťazci. Výrazom rozvetvená sa myslí, že aspoň jedna nižšia alkylová skupina, alebo nižšia alkenylová skupina alebo nižšia alkinylová skupina je viazaná na lineárny alkinylový reťazec. Ako príklady alkinylových skupín sa uvádza skupina etinylová.

Výrazom „aryl“ sa vždy myslí aromatický monocyklický alebo polycyklický uhľovodíkový kruhový systém alebo podiel s 3 až 15 alebo 16 atómami uhlíka, výhodne s 5 až 10 atómami uhlíka. Ako príklady arylovej skupiny sa uvádzajú skupina fenylová, substituovaná fenylová skupina, naftylová skupina, substituovaná naftylová skupina, pričom substituenty sú nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxy skupina alebo atóm halogénu. Ako výhodné arylové skupiny sa uvádzajú skupiny, ktoré obsahujú menej ako 7 atómov uhlíka v kruhu.

Výrazom napríklad „alkyl, alkoxy, karbonyl“ sa vždy myslí pracovníkom v odbore známe takto označované skupiny. Napríklad sa alkylovou skupinou alebo podielom myslí nasýtená uhľovodíková skupina s jedným alebo s niekoľkými atómami uhlíka s priamym, s rozvetveným alebo s cyklickým reťazcom alebo cyklická skupina. Výrazom alicyklická skupina sa myslia arylové skupiny ktoré sú cyklické.

Výrazom „cykloalkyl“ sa vždy myslí nasýtená cyklická uhľovodíková skupina alebo podiel. Výrazom „cykloalkenylová skupina“ a „cykloalkinylová skupina“ sa vždy myslí cyklická uhľovodíková skupina s nenasýtenou dvojitou alebo trojitou väzbou. Cyklické podiely môžu mať jeden kruh alebo dva alebo niekoľko kondenzovaných kruhov.

Výrazom „cykloalkenyl“ sa vždy myslí nearomatický monocyklický alebo polycyklický kruhový systém alebo podiel s dvojitou väzbou medzi dvoma atómami uhlíka a majúci 3 až 10 atómov uhlíka. Ako príklady monocyklických cykloalkenylových skupín sa uvádzajú cyklopentenyllová alebo cyklohexenyllová

skupina, pričom výhodnou je cyklohexenylová skupina. Ako príklad multicyklickej cykloalkenylovej skupiny sa uvádza skupina norbornyletylová. Cykloalkenylová skupina môže byť na sebe nezávisle substituovaná jedným alebo niekoľkými atómami halogénu.

Výrazom „halogénalkyl“ sa vždy myslí nižšia alkylová skupina alebo podiel s aspoň jedným atómom vodíka nahradeným atómom halogénu ako napríklad skupina chlórmetrylová, trifluórmetylová a 1-chlór-2-fluóretylová skupina.

Výrazom „halogénalkoxy“ sa vždy myslí skupina RO-, pričom R znamená halogénalkylovú skupinu.

Výrazom „karboxamid“ sa vždy myslí skupina alebo podiel všeobecného vzorca $R_p\text{CONH}_2$, kde znamená R alkylovú alebo arylovú skupinu, výhodne nižšiu alkylovú alebo nižšiu arylovú skupinu a p je 0 alebo 1.

Výrazom „alkylaminokarbonyl“ sa vždy myslí skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, kde znamená R atóm vodíka, alkylovú výhodne nižšiu alkylovú alebo arylovú skupinu, výhodne nižšiu arylovú skupinu.

Výrazom „dialkylaminokarbonyl“ sa vždy myslí skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}$, kde znamená R' a R na sebe nezávisle alkylovú alebo arylovú skupinu výhodne nižšiu alkylovú alebo nižšiu arylovú skupinu.

Výraz „karboxamid“ zahŕňa tiež skupinu $\text{NR}'\text{COR}$.

Výrazom „alkoxykarbonyl“ sa vždy myslí skupina $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, kde znamená R atóm vodíka, alkylovú, výhodne nižšiu alkylovú alebo arylovú skupinu, výhodne nižšiu arylovú skupinou.

Výrazom „alkoxy“ a „tioalkoxy“ sa vždy myslí skupina RO- a RS-, kde znamená R alkylovú alebo arylovú skupinu výhodne nižšiu alkylovú alebo nižšiu arylovú skupinu.

Výrazom „aminokarbonyl“ sa vždy myslí skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

Výrazom „alkylaminokarbonyl“ sa vždy myslí skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, kde znamená R alkylovú alebo arylovú skupinu, výhodne nižšiu alkylovú alebo nižšiu arylovú skupinou.

Výrazom „alkoxykarbonyl“ sa vždy myslí skupina $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, kde znamená R alkylovú výhodne nižšiu alkylovú skupinu.

Výrazom „cykloalkyl“ sa vždy myslí nasýtená cykloalkylová skupina alebo podiel.

Výrazom „alkyléndioxy“ sa vždy myslí skupina $-\text{O-alkyl-O-}$, pričom alkylový

podiel je vyššie charakterizovaný. Analógom alkyléndioxyskupiny sa myslí alkyléndioxyskupina, v ktorej sú jeden alebo oba atómy kyslíka nahradené podobne sa chovajúcimi atómami alebo skupinami, ako sú atóm síry, dusíka, skupina -NH- alebo atóm selénu. Príkladom takejto skupiny je skupina etylénbis(sulfandiyl)ová. Alkyléntioxyskupinou je skupina -S-alkyl-O-, -O-alkyl-S- a alkylénditioxyskupinou je skupina -S-alkyl-S-.

Výrazom „heteroaryl“ sa vždy myslí aromatický monocyklický alebo kondenzovaný kruhový systém, kde jeden alebo niekoľko atómov uhlíka v kruhovom systéme je nahradený aspoň jedným iným atómom, ako je napríklad atóm dusíka, kyslíka, alebo síry. Výhodné cyklické skupiny obsahujú jeden alebo dva kondenzované kruhy s približne 3 až 7 členmi v každom kruhu. Podobne ako arylové skupiny, sú heteroarylové skupiny substituované alebo nesubstituované. Ako príklady heteroarylových skupín sa uvádzajú skupina pyrazinylová, pyrazolylová, tetrazolylová, tiazolylová, izotiazolylová, chinolinylová, indolylová, izochinolinylová, oxazolylová a 1,2,4-oxadiazolylová skupina. Ako výhodné heteroarylové skupiny sa uvádzajú päťčlenné až šesťčlenné skupiny obsahujúce atóm dusíka v kruhu, napríklad skupina pyrimidinylová.

Výrazom „alkoxykarbonyl“ sa vždy myslí skupina vzorca alkyl-O-C-O-. Ako príklady alkoxykarbonylovej skupiny sa uvádzajú skupina metoxykarbonylová a etoxykarbonylová skupina.

Výrazom „karbamoyl“ sa vždy myslí skupina -CONH₂. Podobne ako všetky vyššie uvedené skupiny, môže byť táto skupina substituovaná alebo nesubstituovaná. Ako substituované karbamoylové skupiny sa uvádzajú napríklad skupina -CONY²Y³, kde znamená Y² a Y³ na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, kyano(nižšiu)alkylovú, aralkylovú, heteroaralkylovú, karboxy(nižšiu)alkylovú, karboxy(aryl substituovanú nižšiu)alkylovú, karboxy(karboxy substituovanú nižšiu)alkylovú, karboxy(hydroxy substituovanú nižšiu)alkylovú, karboxy(heteroaryl substituovanú nižšiu)alkylovú, karbamoyl (nižšiu)alkylovú, alkoxykarbonyl(nižšiu)alkylovú, alkoxykarbonyl(aryl nižšiu)alkylovú za podmienky, že iba jeden zo symbolov Y² a Y³ môže znamenať atóm vodíka a pokiaľ jeden zo symbolov Y² a Y³ znamená skupinu karboxy(nižšiu)alkylovú, karboxy(aryl substituovanú nižšiu)alkylovú, karbamoyl(nižšiu)alkylovú, alkoxykarbonyl(nižšiu)alkylovú, alkoxykarbonyl(aryl nižšiu)alkylovú znamená druhý zo symbolov Y² a Y³ atóm vodíka alebo alkylovú skupinu. Výhodne znamená Y² a Y³ na sebe nezávisle atóm vodíka,

skupinu alkylovú, kyano(nižšiu)alkylovú, aralkylovú, heteroaralkylovú, karboxy(nižšiu)alkylovú, karboxy(aryl substituovanú nižšiu)alkylovú alebo karbamoyl(nižšiu)alkylovú skupinu.

Výrazom „N-(4-halogén-3-metyl-5-izoxazoly“, „N-(4-halogén-3-metyl-3-izoxazoly“, „N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly“, „N-(4-halogén-5-metyl-3-izoxazoly“, „N-(4-halogén-5-metyl-5-izoxazoly“, „N-(3,4-dimetyl-3-izoxazoly“, sa vždy myslia skupiny, kde Ar^2 má ďalej uvedený význam, avšak Ar^1 znamená skupinu N-(4-halogén-3-metyl-5-izoxazolylovú, N-(4-halogén-3-metyl-3-izoxazolylovú, N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolylovú, N-(4-halogén-5-metyl-3-izoxazolylovú, N-(4-halogén-5-metyl-5-izoxazolylovú alebo N-(3,4-dimetyl-3-izoxazolylovú, pričom sa halogénom myslí akýkoľvek atóm halogénu, výhodne však atóm chlóru alebo brómu.

Znova sa pripomína, že všetky vyššie uvedené skupiny sú myslené ako príklady bez zámeru na akomkoľvek obmedzení.

Skratky používané na označenie chrániacich skupín, aminokyselín a iných zlúčenín, sú používané vo svojom bežnom zmysle, pokiaľ nie je uvedené inak a sú uznávanou nomenklatúrou podľa IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biocem. 11, str. 942 až 944, 1972)

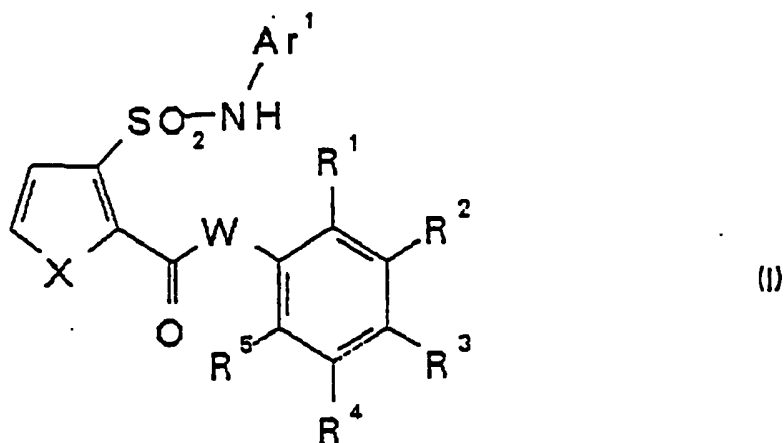
A. Zlúčeniny na ošetrovanie ochorení sprostredkovaných endotelínom

Vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a spôsobu ošetrovania ochorení sprostredkovaných endotelínom. Ide najmä o zlúčeniny zo súboru zahrňujúceho arylovou skupinou substituovaných tienylsulfónamidov, furanylsulfónamidov alebo pyrolylsulfónamidov, pričom arylový podiel je tetrasubstituovaný, pentasubstituovaný alebo hexasubstituovaný, výhodne pentasubstituovaný. Hlavne výhodnými sulfónamidmi sú N-izoxazolyltiofénsulfónamidy, pričom je tiofénový podiel substituovaný arylovou skupinou, ktorá má iba jeden alebo dva substituenty. Pokiaľ je arylový podiel tetrasubstituovaný, je substituovaný výhodne v polohe 2, 4 a 6 jedným zo substituentov je polárna skupina, napríklad skupina hydroxylová, karboxylová alebo karboxamidová skupina. Pokiaľ je arylový podiel substituovaný v polohe 2, 4 a 6 nepolárnymi skupinami, napríklad alkylovými skupinami, predovšetkým metylovými skupinami, je arylová skupina výhodne pentasubstituovaná alebo hexasubstituovaná. V prípade pentasubstituovaných arylových skupín má byť piaty substituent v polohe 3

a výhodne to má byť skupina hydroxylová, karboxylová alebo karboxamidová skupina.

Nižšie opisované zlúčeniny vykazujú dobrú biologickú dostupnosť, pomerne dlhý polčas *in vivo* a dobrú účinnosť *in vivo* na zvieracích a iných vhodných modeloch.

Deriváty sulfónamidu všeobecného vzorca I.



alebo vyššie definované zodpovedajúce tiofén-2- sulfónamidy, kde znamená

Ar^1 monocyklickú alebo polycyklickú, výhodne monocyklickú alebo kondenzovanú bicyklickú arylovú alebo heteroarylovú skupinu substituovanú prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami, volenými na sebe nezávisle zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, skupinu $-NH_2$, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkylkarbonylovú, formylovú, arylovú, heteroarylovú, alkoxyalkylovú, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu arylkarbonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, halogénarylovú a karbonylovú, pričom sú arylové a alkylové podiely prípadne substituované ktoroukoľvek zo skupín vyššie uvedených ako substituenty a majú priame alebo rozvetvené reťazce s až 10 až 12 atómami uhlíka, výhodne až s 5 alebo 6 atómami uhlíka, pričom substituenty sú výhodne atóm vodíka, aminoskupina, atóm halogénu, metylová skupina, metoxyskupina alebo aromatická skupina, pričom najmä znamená

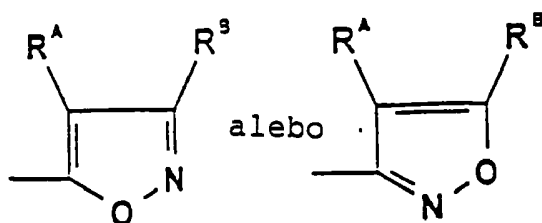
Ar^1 päťčlennú alebo šesťčlennú substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu alebo kondenzovanú bicyklickú substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu, predovšetkým, skupinu 3-izoxazolylovú, 5-izoxazolylovú, benzo-1,2,7-tiadiazol-4-ylovú, 2-pyrazinylovú alebo benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú,

X atóm síry, kyslíka alebo skupinu NR^{11} , výhodne atóm síry,

R^6 atóm vodíka, substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu alkylovú alebo arylovú, výhodne atóm vodíka alebo substituovanú alebo nesubstituovanú nižšiu alkylovú skupinu, predovšetkým však atóm vodíka, metylovú alebo karboxymetylovú skupinu.

R^1 až R^5 majú vyššie uvedený význam.

Vo všetkých prípadoch znamená výhodne Ar^1 izoxazolylovú skupinu všeobecného vzorca,



kde R^A a R^B znamená skupiny i), ii) alebo iii)

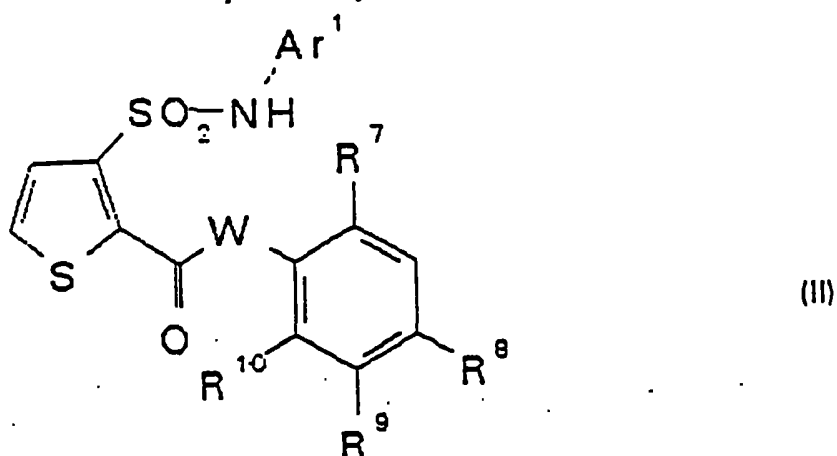
i) R^A a R^B na sebe nezávisle znamená atóm vodíka, aminoskupinu, nitroskupinu, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxyskupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, alkyloxyskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsufonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu arylsulfinylovú, arylsulfonylovú, halogénalkylovú, halogénarylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, arylkarbonylovú, formylovú, prípadne substituovanú amidoskupinu, prípadne substituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový alkinylový podiel obsahuje 1 až 14 atómov uhlíka a má priamy, rozvetvený alebo cyklický reťazec a arylový podiel obsahuje 4 až 16 atómov uhlíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu alebo pseudohalogénu,

ii) R^A a R^B znamenajú spolu dohromady skupinu $-(CH_2)_n$, kde znamená n 3 až 6 alebo

iii) R^A a R^B znamenajú spolu dohromady 1,3-butadienylovú skupinu.

Výhodne znamená R^A a R^B na sebe nezávisle skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú, atóm halogénu alebo pseudohalogénu alebo atóm vodíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu.

Vynález tiež zahrňuje deriváty sulfónamidu všeobecného vzorca II



alebo zodpovedajúci tiofén-2-sulfónamid, ako je vyššie uvedené.

kde znamená

Ar^1 monocyklickú alebo polycyklickú, výhodne monocyklickú alebo kondenzovanú bicyklickú arylovú alebo heteroarylovú skupinu substituovanú prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami, volenými na sebe nezávisle zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, skupinu $-NH_2$, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkylkarbonylovú, formylovú, arylovú, heteroarylovú, alkoxyalkylovú, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu arylkarbonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, halogénarylovú a karbonylovú, pričom sú arylové a alkylové podiely prípadne substituované ktoroukoľvek zo skupín vyššie uvedených ako substituenty a majú priame alebo rozvetvené reťazce s až 10 až 12 atómami uhlíka, výhodne až s 5 alebo 6 atómami uhlíka, pričom substituenty sú výhodne atóm vodíka, aminoskupina, atóm halogénu, metylová skupina, metoxyskupina alebo aromatická skupina, pričom najmä znamená

Ar^1 päťčlennú alebo šesťčlennú substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu alebo kondenzovanú bicyklickú substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu, predovšetkým skupinu 3-izoxazolylovú, 5-izoxazolylovú, benzo-1,2,7-tiadiazol-4-ylovú, 2-pyrazinylovú alebo benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú, predovšetkým skupinu 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú alebo 4-chlór-3-metyl-3-izoxazolylovú skupinu

W znamená skupinu $-NH-$, $=NCOR^{16}$, $=NCO_2R^{16}$, $NHC(R^{12})(R^{16})$ alebo $-CH_2-$, kde znamená R^9 hydroxylovú skupinu,

R^9 znamená substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú skupinu, substituovanú alebo nesubstituovanú alkoxyskupinu, skupinu

OC(O)R^{16} , $\text{OCO}_2\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{16}$ a $\text{S(O)}_n\text{R}^{16}$, kde znamená n 0 až 2, výhodne skupinu alkoxykarbonylalkylovú, karboxyalkylovú, dialkylaminoalkylovú, alkylsulfonylaminoskupinu alebo aminosulfonylovú skupinu.

Substituenty fenylovej skupiny označené vo všeobecnom vzorci R^1 , R^3 a R^5 alebo R^7 , R^8 a R^{10} znamenajú výhodne skupinu alkylovú, halogénalkylovú, polyhalogénalkylovú, alkenylovú majúcu jednu alebo dve dvojité väzby, alkinylovú majúcu jednu alebo dve trojité väzby, skupinu cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, arylovú, heteroarylovú, arylalkylovú alebo heteroarylalkylovú skupinu, výhodnejšie však skupinu nižšiu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú alebo arylovú skupinu, avšak najvýhodnejšie metylovú skupinu.

Ešte výhodnejším uskutočnením sú zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde skupiny symbolov R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} neobsahujú kyanoskupinu a W neznamená skupinu $-\text{CH}_2-$. Výhodnosť takýchto zlúčení spočíva okrem iného v tom, že vykazujú zlepšené toxikologické profily v porovnaní s inými zlúčeninami všeobecného vzorca II.

Predovšetkým sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde znamená Ar^1 skupinu 3-izoxazolylovú, 5-izoxazolylovú, benzo-1,2,7-tiadiazol-4-ylovú, 2-pyrazinylovú alebo benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú skupinu, predovšetkým skupinu 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú alebo 4-chlór-3-metyl-3-izoxazolylovú skupinu;

W znamená skupinu $-\text{NH}-$, $=\text{NCO}_2\text{R}^{16}$ alebo $-\text{CH}_2-$ v prípade, keď R^9 znamená hydroxylovú skupinu; R^7 , R^8 a R^{10} metylovú skupinu a R^9 substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, substituovanú alebo nesubstituovanú alkoxyskupinu, skupinu OC(O)R^{16} , $\text{OCO}_2\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{16}$ a $\text{S(O)}_n\text{R}^{16}$, kde znamená n 0 až 2, výhodne skupinu alkoxykarbonylalkylovú, karboxyalkylovú, dialkylaminoalkylovú, alkylsulfonylaminoskupinu alebo aminosulfonylovú skupinu.

Symbol R^9 v určitých týchto zlúčeninách znamená metoxyskupinu, metoxykarbonylmetoxyskupinu, 2-(2-metoxyetoxy)etoxyacetoxyskupinu, 2-hydroxyetoxykupinu, N,N-dimetyltiokarbonyloxyskupinu, N,N-dimetyltiokarbonyloxymetylovú skupinu, dimetylaminoskupinu, pyrrolidinylovú skupinu, acetoxyskupinu, hydroxyskupinu, kyanometylovú skupinu, acetoxymetylovú skupinu, hydroxymetylovú skupinu, karboxymetylovú skupinu, metánsulfonylaminoskupinu, N,N-dimetylaminometylovú skupinu, skupinu SO_2NH_2 alebo metoxykarbonylmetylovú skupinu.

Symbol R^9 ešte výhodnejšie znamená skupinu, ktorá neobsahuje kyanoskupinu,

napríklad metoxyskupinu, metoxykarbonylmetoxyskupinu, 2-(2-metoxyetoxy)etoxyacetoxyskupinu, 2-hydroxyetoxyskupinu N,N-dimetyltiokarbonyloxyskupinu, N,N-dimetyltiokarbonyloxymetylovú skupinu, dimetylaminoskupinu, pyrolidinylovú skupinu, acetoxymetylovú skupinu, metoxykarbonylmetylovú skupinu, hydroxylovú skupinu alebo acetoxyskupinu.

Ako deriváty sulfónamidu všeobecného vzorca II sa napríklad uvádzajú:

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-acetoxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-pyrolidinyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-dimetylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-(N,N-dimetyltiokarbonyloxymetyl)-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-(N,N-dimetyltiokarbonyloxy)-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-(2-hydroxyetoxy)-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-(2-(2-metoxyetoxy)etoxy)acetoxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxykarbonylmetoxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxykarbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hidroxi-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-metoxikarbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

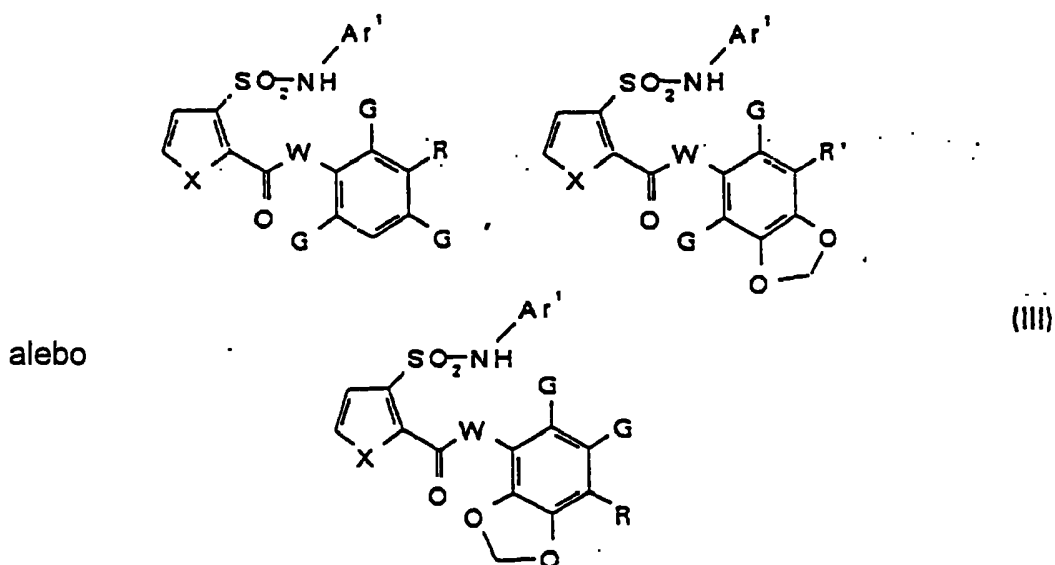
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-metoxikarbonylmetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(1-metyl-1-fenyl-1-etylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-((R)-1-fenyl-1-etylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-((S)-1-fenyl-1-etylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid.

Ako ešte výhodnejšie zlúčeniny všeobecného vzorca II sa napríklad uvádzajú

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonylmetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonylmetoxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(2-(2-metoxyetoxy)etoxy)acetoxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(2-hydroxyetoxy)-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(N,N-dimetylthiokarbonyloxy)-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(N,N-dimetylthiokarbonyloxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-dimetylamino-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-pyrrolidinyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

Vynález sa týka tiež derivátov sulfónamidov všeobecného vzorca III



alebo zodpovedajúcich tiofén-2-sulfónamidov, ako je vyššie uvedené, kde znamená

Ar^1 monocyklickú alebo polycyklickú, výhodne monocyklickú alebo kondenzovanú bicyklickú arylovú alebo heteroarylovú skupinu substituovanú prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami, volenými na sebe nezávisle zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, skupinu $-NH_2$, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkylkarbonylovú, formylovú, arylovú, heteroarylovú, alkoxyalkylovú, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu arylkarbonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, halogénarylovú a karbonylovú, pričom sú arylové a alkylové podiely prípadne substituované ktoroukoľvek zo skupín vyššie uvedených ako substituenty a majú priame alebo rozvetvené reťazce s až 10 až 12 atómami uhlíka, výhodne až s 5 alebo až 6 atómami uhlíka, pričom substituentami sú výhodne atóm vodíka, aminoskupina, atóm halogénu, metylová skupina, metoxyskupina alebo aromatická skupina, pričom najmä znamená

Ar^1 päťčlennú alebo šesťčlennú substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu alebo kondenzovanú bicyklickú substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu, predovšetkým skupinu 3-izoxazolylovú, 5-izoxazolylovú, benzo-1,2,7-tiadiazol-4-ylovú, 2-pyrazinylovú alebo benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú, predovšetkým skupinu 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú alebo 4-chlór-3-metyl-3-izoxazolylovú skupinu,

X znamená atóm síry, kyslíka alebo skupinu NR^{11} , najmä atóm síry,

G a R znamená rovnaké skupiny ako R^1 až R^5 , výhodne na sebe nezávisle nižšiu alkylovou skupinu, kyanoskupinu, skupinu $-(CH_2)_x C(O)(CH_2)_x$, $-(CH_2)_x$, $(CH_2)_x N$ -nižšiu alkylovú, $-(CH_2)_x C(O)NH_2$, D-, L- alebo racemickú aminoskupinu, primárnu alebo sekundárnu amidoskupinu, O-glykozidovú, hexózovú alebo ribózovú skupinu, skupinu $S-(O)_2NH_2$, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, acetoxyalkylovú skupinu, skupinu $-(CH_2)_x COOH$, $-(CH_2)_x COOH-$, CO_2 -nižšiu alkylovú skupinu, kyanoskupinu, heteroarylovú skupinu, skupinu $-COC(O)(CH_2)_x CH_3$, $-(CH_2)_x N(CH_3)_2$, sulfonylchloridovú skupinu, skupinu $S(O)_2NHR^{50}$, skupinu alkylarylovú, alkylheteroarylovú, $C(O)NHR^{50}$, $-(CH_2)_x OH$ alebo skupinu $-C(O)N(H)N(H)M$,

M znamená atóm vodíka alebo skupinu R^{50}

R^{50} znamená atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo nižšiu alkoxyskupinu

R' znamená na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu G alebo R,

W znamená skupinu $=C(halo)_2$, $=N(H)$, $-(CH_2)_x-$, $=N(nižší alkyl)$, $-C(O)-$, $=C(nižší alkyl)_2$, kde znamená každé x na sebe nezávisle 0 až 3.

Z týchto zlúčenín sú najmä výhodné derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, kde znamená R, G, a R' ako aminokyselinovú skupinu L-Asp alebo L-Glu, ako hexózovú skupinu zvyšok D-manózy, ako heteroarylovú skupinu triazolylovú skupinu a kde X znamená atóm síry. Z týchto zlúčenín majú význam deriváty sulfónamidu všeobecného vzorca III, kde znamená

W $=CH_2$, $=NH$, $=NCH_3$, $=NCH_2CH_3$, $=C(CH_3)_2$ alebo CF_2 a

G $-CH_3$, $-CN$, $-COCH_3$, $-CH_2CH_3$, $(CH_2)_x CO_2H$.

Ako také zlúčeniny sa napríklad uvádzajú:

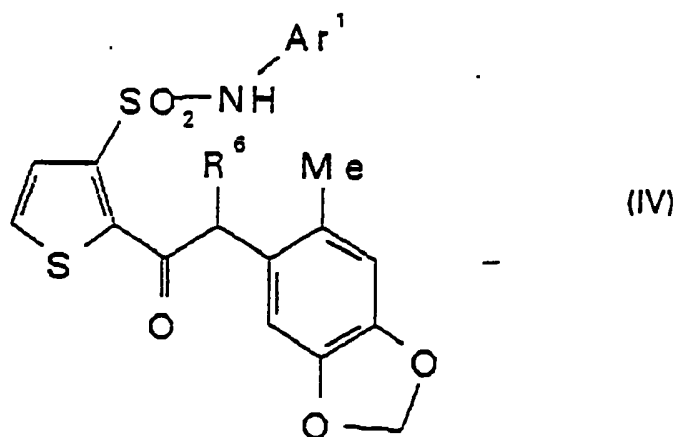
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- metyl-(2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)acetát,
- 2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)octová kyselina,
- N^2 -(3-acetyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-

- 2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - N²-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid trifluóracetát,
 - N²-(3-(4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl)-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - 3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylbenzoová kyselina,
 - N-[3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylbenzoyl]glutámová kyselina,
 - N-[3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylbenzoyl]asparágová kyselina,
 - N-[2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl]glutámová kyselina,
 - N-[2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl]asparágová kyselina
 - N²-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - 2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyloxy)octová kyselina,
 - N²-(3-alkylsulfónamido-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - N²-(3-arylsulfónamido-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - N²-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - N²-(3-alkylsulfamoyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - N²-(3-arylsulfamoyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - N²-(3-(1H-1,2,3,4-tetraazol-5-ylmetyl)-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-

- izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-(2-pyridylmetyl)-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - N²-(3-hydrazinokarbonyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - N²-(3-aminometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - N²-(3-(α -D-manopyranozyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
 - 5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-kyano-6-metylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - 5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-6-kyano-4-metylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - 2-(5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-metylbenzo[d][1,3]dioxol)-6-octová kyselina,
 - 5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-acetyl-6-metylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - 5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-6-acetyl-4-metylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - 5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-7-kyano-4,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - 6-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-5,7-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol-4-karboxylová kyselina,
 - 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol-4-karboxylová kyselina,
 - 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-kyano-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-acetyl-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-karboxamido-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-aminometyl-

- 5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
- 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-dimetylaminometyl-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- a ich farmaceuticky vhodné soli, estery a kyseliny.

Ešte iným uskutočnením zlúčenín podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca IV



alebo zodpovedajúci tiofén-2-sulfónamidy, ako je vyššie uvedené, kde

Ar¹ má význam vyššie uvedený, pričom s výnimkou keď R⁶ znamená atóm vodíka, neznamená Ar¹ skupinu 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú, 4-chlór-5-metyl-3-izoxazolylovú alebo 3,4-dimetyl-5-izoxazolylovú. Výhodne znamená Ar¹ skupinu benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú alebo 2-metoxy-3-pyrazinylovú v prípade, keď znamená R⁶ atóm vodíka. Symbol R⁶ znamená atóm vodíka alebo substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu alkylovú alebo arylovú, pričom výhodne znamená atóm vodíka alebo substituovanú alebo nesubstituovanú nižšiu alkylovú skupinu, predovšetkým skupinu metylovú alebo karboxymetylovú.

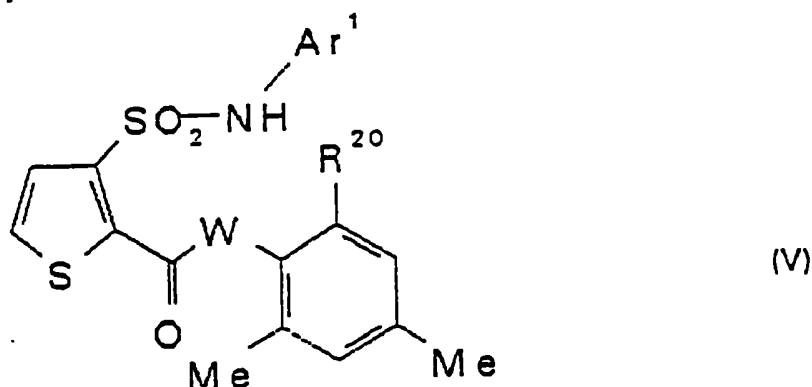
Podľa iného prevedenia vo všeobecnom vzorci IV znamená Ar¹ výhodne

skupinu 1,2,7-oxadiazol-4-yllovú alebo 2-metoxi-3-pyrazinylovú v prípade, keď znamená R^6 atóm vodíka a R^6 znamená atóm vodíka alebo substituovanú alebo nesubstituovanú skupinu alkylovú alebo arylovú, pričom výhodne znamená skupinu metylovú alebo karboxymetylovú.

Výhodnými sú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca IV:

- N-(benzo-1,2,7-oxadiazol-4-yl)-2-(2-metyl-4,5-metyléndioxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(2-metyl-4,5-metyléndioxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(2-metyl-4,5-metyléndioxyfenyl)propanoyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxy-2-(2-metyl-4,5-metyléndioxyfenyl)propanoyl)tiofén-3-sulfónamid.

Ešte iným uskutočnením zlúčenín podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca V



alebo zodpovedajúce tiofén-2-sulfónamidy, ako je vyššie uvedené, kde Ar^1 má vyššie uvedený význam. Najmä znamená

Ar^1 skupinu 4-chlór-3-metyl-5-oxazolylovú

W skupinu -NH- a

R^{20} skupinu arylovú, heteroarylovú, heterocyklickú, hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , SH, $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, zvyšok D, L racemickej aminokyseliny, skupinu ribózovú alebo hexózovú, O-glykozidovú, sulfonylchloridovú, $-(CH_2)_xOH$, NHOH, $NR^{12}R^{16}$, nitroskupinu, N_3 , skupinu OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ a $CONHR^{12}R^{16}$,

R^{16} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú,

R^{12} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{17}$ a $S(O)_nR^{17}$, kde znamená n 0 až 2,

R^{17} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú,

a R^{12} , R^{15} a R^{16} sú prípadne substituované akoukoľvek skupinou zo súboru významov symbolu Z.

Výhodne znamená R^{20} skupinu $CONH_2$, skupinu $COOH$ alebo fenylovú skupinu.

Z týchto zlúčenín sú najmä výhodnými zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde znamená Ar^1 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú skupinu, W skupinu NH a R^{20} skupinu $CONH_2$, $COOH$ alebo fenylovú skupinu.

Z vyššie uvedených zlúčenín majú význam všetky farmaceuticky vhodné deriváty, vrátane solí, esterov, kyselín, zásad, solvátov, hydrátov a prodrug sulfónamidov. Výhodné sú farmaceuticky vhodné soli, najmä soli s alkalickými kovmi a predovšetkým sodné soli.

Obzvlášť výhodnými derivátmi sú soli vyššie opísaných zlúčenín, pričom znamená W alkylénovú a predovšetkým metylénovú skupinu. Z týchto derivátov sú výhodnými solami sodné soli, najmä natriumhydrogenfosfátové alebo sodné soli a predovšetkým sodné soli.

Vo všetkých uskutočneniach sa môžu výhodné substituenty zistiť v nasledujúcej tabuľke príkladných zlúčenín. Výhodnými sú zlúčeniny v tabuľke, ktoré majú najvyššie účinnosti a výhodnými sú substituenty zlúčenín, ktoré majú najvyššie účinnosti (účinnosť pri najnižšej koncentrácii).

Tabuľka I

Zlúčenina	ET_A (μM) [*]	ET_B (μM) [*]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-2-metylbenzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,167	16,6
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(4-etylbenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,048 [†]	1,1 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,0015 ± 0,0014 0,0074 ± 0,0011 [†]	0,324 ± 0,78 0,939 ± 0,262 [†]

Zlúčenina	ET _A (μM)*	ET _B (μM)*
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,4,5-trimetoxybenzyl)-benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,013 †	1,2 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,011 ± 0,005 †	0,936 ± 0,095 †
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,4-dimetoxybenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,021 ± 0,017 †	2,94 ± 1,32 †
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(benzo[b]tien-2-yl)tiofén-2-sulfónamid	16 †	0,80 †
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-metoxybenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,051 †	1,5 †
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-metoxybenzyl)-benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,19 †	2,2 †
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(4-chlórbenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,21 †	4,7 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-dimethylaminobenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,041 † 0,014	1,3 † 0,477
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-etylbenzo[b]furán-3-sulfónamid	0,15 †	22 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-fenylbenzo[b]tiofén sulfónamid	0,932 †	46,8 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-6-metoxy-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	~2 ^{es} †	2,39 †
N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-[3,4-metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,0055 †	0,364 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-metoxykarbonyltiofén-3-sulfónamid	0,631	53,2
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-3-(fenylaminokarbonyl)tiofén-2-sulfónamid	0,163	>100
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-tolyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,00116 0,0105 †	2,93 14 †
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylfenyl)-aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,00336	11,3
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(metyl)fenyl-aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,188	16,0

Zlúčenina	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [*]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(α-hydroxybenzyl)tiofén-3-sulfónamid	0,337	9,37
N-(4-bróm-5-metyl-3-izoxazolyl)-5-(4-metylphenyl)tiofén-2-sulfónamid	7,10 15,8 [†]	0,3593 0,25 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(hydroxymetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,160 1,55 [†]	44,1 --
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(2-formylphenyl)tiofén-3-sulfónamid	3,46 12,31 [†]	0,529 1,28 ± 0,71 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metoxyanilino)metyl]tiofén-3-sulfónamid	0,214 0,933 [†]	5,34 7,7 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-kaboxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,062 [†]	>100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-karboxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,21 [†]	20 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(aminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,84 [†]	>100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(5-dimetylamino-1-naftyl)sulfonylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,97 [†]	3,9 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(5-metyl-2-tienyl)tiofén-2-sulfónamid	17 [†]	0,21 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,017 [†]	9,8 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenoxycarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0073 [†]	6,0 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(3,4-metyléndioxy)fenyl]tiofén-2-sulfónamid	0,50 [†]	79 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(3,4-metyléndioxy)benzyl]tiofén-2-sulfónamid	8,1 [†]	3,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-benzyltiofén-2-sulfónamid	1,6 [†]	39 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzyl]tiofén-3-sulfónamid	0,27 [†]	7,7 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzoyl]tiofén-3-sulfónamid	2,0 [†]	15 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-hydroxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,013 [†]	38 [†]

Zlúčenina	ET _A (μM) [*]	ET _B (μM) [*]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-(metyléndioxy)fenoxycarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	6,1 [†]	>~50 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzoyl]aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,089 [†]	37 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-(metyléndioxy)fenoxycarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0065 [†]	7,4 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	A. [†]	5,5 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenoxycarbonylamino]tiofén-3-sulfónamid	0,087 [†]	5,9 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-chlór-3,4-metyléndioxy)fenoxymetyl]tiofén-3-sulfónamid	13 [†]	0,76 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[<i>trans</i> -(3,4-metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfónamid	0,14 [†]	1,4 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylureido]tiofén-3-sulfónamid	0,57 [†]	1,3 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,021 [†]	6,5 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyloxykarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,42 [†]	12 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-(3,4-metyléndioxyfenyl)]etoxykarbonyl-3-sulfónamid	0,23 [†]	6,2 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[4-(3,4-metyléndioxybenzyl)piperazin-1-yl]karbonyl}tiofén-3-sulfónamid	20 [†]	>~100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-aminotiofén-3-sulfónamid	14 [†]	6,2 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{1-kyano-1-[(3,4-metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid	2,1 [†]	27 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,21 [†]	9,2 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-dimetylamino)fenoxycarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	1,4 [†]	60 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[β-hydroxy-(3,4-metyléndioxy)fenyletyl]tiofén-3-sulfónamid	0,053 [†]	16 [†]

Zlúčenina	ET _A (μM)*	ET _B (μM)*
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-oxacyklohexyl)oxykarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	1,37 [†]	--
N-2-[3,4(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	1,8 [†]	32,5 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxifenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,023 [†]	15 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl-fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	122 [†]	9,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxifenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,043 [†]	10,1 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(4-metyl-fenoxy)metyl]tiofén-2-sulfónamid	1,64 [†]	22,8 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl-fenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid	1,2 [†]	15 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metyl- <i>trans</i> -styryl)tiofén-2-sulfónamid	0,94 [†]	0,66 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metyl-fenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,347 [†]	9,4 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl-fenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,198 [†]	9,13 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metoxifenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,030 [†]	19,1 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(β,β-(etyléndioxy)-3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,128 [†]	2,09 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[β-(dimetyl-amino)-3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid	20,9 [†]	~100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{α-hydroxy-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid	2,5 [†]	30 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(5-metyl-3-izoxazolyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,056 [†]	92 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-hydroxy-6-pyridaziny)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,066 [†]	81,3 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-acetyl-4,5-(metyléndioxy)fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,010 [†]	31,6 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[[3,4-(metyléndioxy)fenoxy]metyl]tiofén-2-sulfónamid	0,513 [†]	9,6 [†]

Zlúčenina	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [*]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)(cinamyl)]tiofén-3-sulfónamid	0,26 [†]	0,413 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4,5-dimetoxy-2-metoxykarbonylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,55 [†]	—
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,13 [†]	—
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-karboxy-4,5-(metyléndioxy)fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	1,43 [†]	—
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-2-sulfónamid	0,236 [†]	18 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)- <i>trans</i> -styryl]tiofén-2-sulfónamid	0,218 [†]	10 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,106 [†]	40,1 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-acetyl-4,5-(metyléndioxy)fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,032 [†]	—
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[4-metoxy-2-metylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,027 [†]	0,14 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-kyano-4,5-dimetoxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0039 [†]	12,2 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(4-tolylacetyl)fenyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0027 [†]	29,2 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0273 [†]	12,2 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetoxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,158 [†]	63,1 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metyl-6-pyridyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,023 [†]	43,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-hydroxy-4-metylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,006 [†]	—
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-kyano-4,5-(metyléndioxy)fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0034 [†]	40,4 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0030 [†]	355 [†]

Zlúčenina	ET _A (μM)*	ET _B (μM)*
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-karboxamid-4,5-dimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,011 [†]	61 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0027 [†]	17,4 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0004 [†]	4,8 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0008 ^{†**}	3,6 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)]fenylaminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid	0,0073 [†]	9,2 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)phenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,01464 ± 0,00624 [†]	52,782 ± 23,24 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-acetoxyetyl)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0045 [†]	25,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-hydroxyetyl)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0056 [†]	16,8 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,5-dimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,045 [†]	17,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,5-dimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,007 [†]	18 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metánsulfonylaminometyl)-4,5-(metyléndioxy)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0068 [†]	19,8 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-kyanometyl-4,5-(metyléndioxy)-6-kyanometyl]fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0038 [†]	25 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-hydroxypropyl-4,5-(metyléndioxy)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0073 [†]	8,3 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-2-sulfónamid	~0,1 ^{†**}	~6 ^{†**}
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-2-sulfónamid	~0,1 ^{†**}	~5 ^{†**}
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(2-propyl-4,5-(metyléndioxy)fenoxy)metyl]tiofén-2-sulfónamid	~0,2 ^{†**}	~1,5 ^{†**}

Zlúčenina	ET _A (μM)*	ET _B (μM)*
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-acetoxyetoxy)]fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	~0,02 ^{†***}	~18 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-hydroxyetoxy)]fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	~0,01 ^{†***}	~18 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-kyano-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	~0,3 ^{†***}	~0,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{2-[(dimetylaminó)karbonylmetyl]-4,5-(metyléndioxy)fenylaminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid	0,009 [†]	13,8 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylhydroxyimino]tiofén-3-sulfónamid	0,794 [†]	6,49 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0619 [†]	8,90 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[2-(hydroxymetyl)-4,5-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-2-sulfónamid	0,0795 [†]	3,24 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-{2-[(tetrahydro-4H-pyran-2-yloxy)metyl]-4,5-(metyléndioxy)cinamyl}tiofén-2-sulfónamid	0,0967 [†]	4,14
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4-dimetylfenetyl)tiofén-2-sulfónamid	0,1006 [†]	4,30 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4-dimetylcinamyl)tiofén-2-sulfónamid	0,180 [†]	2,97 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetylcinamyl)tiofén-3-sulfónamid	0,166 [†]	2,97 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(2,4-dimetylfenoxy)metyl]tiofén-2-sulfónamid	0,346 [†]	7,45 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid	0,308 [†]	4,48 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(fenylaminokarbonyl)tiofén-2-sulfónamid	28,1 [†]	60,6 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2[β-acetoxy-2-metyl-4,5-(metyléndioxy)styryl]tiofén-3-sulfónamid	0,00544	3,74 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,3,4-trimetoxy-6-kyano)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,00024 [†]	6,998 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-(kyano)fenyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	6,33 [†]	8,82 [†]

Zlúčenina	ET _A (μM)*	ET _B (μM)*
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,550 [†]	52,6 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	0,324 [†]	55,1 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(3-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	0,832 [†]	21,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	0,302 [†]	31 % @100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(3-metoxifyenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,334 [†]	**
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(3-metoxifyenyl)tiofén-2-sulfónamid	1,32 [†]	56,3 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-metoxifyenyl)tiofén-2-sulfónamid	1,71 [†]	59,1 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-etylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,184	43,9 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-propylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0873	8,48 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izopropylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,218	28,3 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-butylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,160	6,11 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,00328 [†]	34,3 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00160 [†]	11,272 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,000238 [†]	3,82 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,000625 [†]	3,69 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0804 [†]	3,28 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetylfenetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0555 [†]	3,48 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxycarbonyl-2,6-dimetyl)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,000266 [†]	9,78 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(fenoxykarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	4,41 [†]	31 % @100 [†]

Zlúčenina	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [*]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(fenoxykarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	2,71 [†]	20 % @100 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-(metyléndioxy)fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	3,61 [†]	30 % @100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-metyl-fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,684 [†]	105 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metyl-fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	1,20 [†]	111 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetyl-fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,291 [†]	43,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-metoxifenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,761 [†]	29 % @100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metoxifenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,79 [†]	90 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxifenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	1,73 [†]	111 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxifenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	5,88 [†]	13 % @100 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxifenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	2,5 [†]	33 % @100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl-fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	3,2 [†]	43 % @100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetyl-fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,648 [†]	68,5 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetyl-fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,274 [†]	21 % @100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-propyl-4,5-(metyléndioxy)fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,138 [†]	11,9 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetyl-phenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,000321 [†] 0,00092 [†]	16,5 [†] –
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4-dimetyl-phenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,100 [†]	60,3 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(fenoxykarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	2,85 [†]	31 % [†]

Zlúčenina	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [*]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izobutylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0823 [†]	2,76 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izopentylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,155 [†]	3,31 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(2,4,6-trimetylfenoxy)metyl]tiofén-2-sulfónamid	0,0457 [†]	4,68 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0562 [†]	3,39 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4,6-trimetylcinamyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0490 [†]	1,86 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-metyl-4-propylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0468 [†]	3,63 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izobutyl-2-metylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0468 [†]	1,66 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izopentyl-2-metylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,107 [†]	2,40 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-(metyléndioxy)fenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid	0,302 [†]	6,61 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4,5-(metyléndioxy)-2-propylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid	0,107 [†]	0,407 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0417 [†]	1,23 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4,6-trimetylfenetyl)tiofén-2-sulfónamid	0,055 [†]	1,62 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,537 [†]	8 % @100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0776 [†]	30,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,479 [†]	24,5 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00118 ±0,00065 [†]	38,782 ±23,377 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00177 ±0,00036 [†]	106,066 ±14,632 [†]

Zlúčenina	ET _A (μM)*	ET _B (μM)*
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00086 ±0,00012 †	729,577 ±1094,031 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00067 ±0,00014 †	74,224 ±48,771 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonylmetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00100 ±0,00012 †	114,040 ±2,599 †
soľ kyseliny N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-dimethylaminometyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid trifluóroctovej	0,01337 †	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(α-metyl-2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,08531 †	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(α-karboxymetyl-2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,08110 †	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00162 ±0,00026 †	67,622 ±67,866 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-karbamoyl-4,6-dimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00146 †	11,885 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00171 ±0,00082 †	18,676 ±8,672 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,01191 †	22,387 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-karboxy-4,6-dimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,02831 †	16,982 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-fenyl-4,6-dimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,01589 †	29,512 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00152 ±0,00036 †	57,231 ±17,270 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00092 ±0,00059 †	25,520 ±10,416 †
N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00088 ±0,00007 †	7,540 ±1,740 †
N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00051 ±0,00039 †	19,699 ±9,597 †
N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00088 †	3,083 †

Zlúčenina	ET _A (μM)*	ET _B (μM)*
-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00066 †	9,550 †
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00156 ±0,00025 †	22,772 ±2,590 †
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00097 †	155,955 †
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,00111 †	33,806 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(pentametylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,02985 †	30,974 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylbenzylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	17458,222 †	69,183 †
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylbezylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,5310 †	81,470 †

* výsledky sú všeobecne stredné hodnoty 2 až 5 pokusov

** predbežné výsledky alebo výsledky, pričom aspoň jedna hodnota je určená len približne

† skúšky uskutočňované pri inkubácii pri teplote 24 °C; ako je opísané v príkladoch, inkubácia pri vyššej teplote znižuje aktivitu faktorom 2 až približne 10 v porovnaní s aktivitou inkubácie pri teplote 4 °C

-- hodnoty nie sú dostupné alebo sú merané ako percento inhibície @ 100 μM

% percento inhibície @ 100 μM

Pripomína sa, že 4-bróm alebo 4-chlór skupiny sa môžu nahradiť inými atómami halogénu v polohe 4 alebo inými vhodnými substituentami pre R¹, napríklad alkylovou skupinou. Ako výhodné zlúčeniny sa uvádzajú:

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,3,4-trimetoxy-6-kyano)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-

- trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonylmetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - Sodná soľ N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid trifluóroctovej kyseliny,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(α -metyl-2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(α -karboxymetyl-2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-karbamoyl-4,6-dimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-karboxy-4,6-dimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-fenyl-4,6-dimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-

- trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(pentametylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid.

V tabuľke II je zoznam orálneho polčasu, biologickej dostupnosti a pôsobení *in vivo* vybraných príkladných zlúčenín. Pôsobenie *in vivo* je merané na modeli pľúcnej hypertenzie a je mierou pôsobenia zlúčenín pri zvolených dávkach. Ako z tabuľky vyplýva, vykazujú navrhované zlúčeniny zlepšený orálny polčas, zlepšenú biologickú dostupnosť a/alebo pôsobenie *in vivo* oproti doposiaľ známym zlúčeninám (zverejnená prihláška vynálezu PCT číslo WO 96/31492).

Tabuľka II

Zlúčenina	I	II	III	IV
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacety]tiofén-3-sulfónamid	2,32	4,1	173	++
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,3,4-trimetoxy-6-kyano)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,58			
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	1,78	3,4	40,2	++
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	1,69			
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	1,10			

Zlúčenina	I	II	III	IV
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	1,46			
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	1,56	1,5	3	-/+
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid		5,9	2,6	
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid		7	5,6	++
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid		3,9	20	++
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid		3,4	2,8	
N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid		25,8	13	
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid		1,8	10,9	

I Papp^a x 10⁻⁶ cm/s

II POt_{1/2} u krýs v hodinách

III Vrchol hladiny v plazme v µg/ml

IV Účinnosť *in vivo*:

Plúcna hypertenzia model: ++ účinný pri 5 mg/kg

- bez účinku pri 5 mg/kg

+ účinný pri 15 mg/kg

B. Príprava zlúčenín

Príprava niektorých vyššie uvedených a iných zlúčenín, ktoré majú uvedené účinky je opísaná v príkladoch. Zlúčeniny, ktorých príprava nie je explicitne uvedená v príkladoch, sa môžu pripravovať známym obmenením jedného alebo niekoľkých spôsobov podrobne opísaných v príkladoch s použitím príslušných ľahko dostupných reakčných činidiel.

Mnohé tu opísané zlúčeniny sú deriváty 3-sulfamoyl-2-arylamínokarbonyltiofénu. Všeobecne sa dajú tieto zlúčeniny pripravovať kopuláciou vhodnej 3-sulfamoyltienylkarboxylovej kyseliny so substituovaným alebo nesubstituovaným anilínom.

3-sulfamoyltiofénkarboxylové kyseliny sa dajú pripraviť spôsobmi, ktoré sú pracovníkom v odbore známe. Väčšina spôsobov zahŕňa kondenzáciu karboalkoxytienylsulfonylchloridu s aminoizoxazolom v suchom pyridíne alebo v tetrahydrofuráne (THF) a v hydride sodnom. Následnou hydrolýzou karboxylovej skupiny sa získajú žiadané kyseliny. Sulfonylchloridy a aminoizoxazoly sa môžu získať komerčne alebo syntézou spôsobmi opísanými v príkladoch alebo použitím iných spôsobov dostupným pracovníkom v odbore (americké patentové spisy číslo 4 659 369, 4 861 366 a 4 753 672).

Napríklad tienylsulfonylchloridy sa môžu pripravovať nasledujúcimi spôsobmi: Prekurzor 3-sulfamoyltiofén sa môže brómoviť v 2. polohe reakciou napríklad s bromidom alebo s N-brómsukcínimidom. Následná zámena kovového halogénu alkyllítom, napríklad n-butyllítom a reakciou s oxidom uhľitým poskytne žiadajú kyselinu. Alternatívne môže byť derivát 2-tienylkarboxylovej kyseliny sulfonovaný v 3. polohe reakciou napríklad s oxidom sírovým v kyseline sírovej. Premena výslednej kyseliny sírovej na sulfonylchlorid (reakciou s pentachloridom, s trichloridom, s oxychloridom, s tionylchloridom alebo s oxalychloridom fosforu) nasledovaná reakciou s vhodným amínom poskytne žiadaný derivát sulfamoyltienylkarboxylovej kyseliny. Medziprodukt sulfonylchlorid môže byť pripravený tiež priamo reakciou derivátov tienylkarboxylovej kyseliny s chlór-sulfónovou kyselinou.

N-(alkylizoxazolyl)sulfónamidy možno pripravovať kondenzáciou amino-oxazolu so sulfonylchloridom v suchom pyridíne, prípadne v prítomnosti 4-(dimetylamino)pyridínu ako katalyzátora. N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)sulfónamid a N-4,5-dimetyl-3-izoxazolyl)sulfónamid možno pripraviť zo zodpovedajúcich aminodimetylizoxazolov ako je 5-amino-3,4-dimetylizoxazol. Napríklad N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfónamid sa pripravujú z 2-metoxycarbonyltiofén-3-sulfonylchloridu a z 5-amino-3,4-dimetylizoxazolu v suchom pyridíne.

N-(halogénizoxazolyl)sulfónamidy možno pripraviť kondenzáciou amino-4-halogénizoxazolu so sulfonylchloridom v tetrahydrofuráne v prítomnosti hydridu sodného ako zásady. Napríklad N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)tiofén-2-sulfónamid sa

pripraví z 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu a z tiofén-2-sulfonylchloridu v tetrahydrofuráne v prítomnosti hydridu sodného.

Tieto sulfónamidy sa môžu pripravovať tiež zo zodpovedajúcich sulfonylchloridov a aminoizoxazolu v pyridíne s katalytickým množstvom 4-dimethylaminopyridínu (DMAP) alebo bez neho. V niektorých prípadoch sa získa bis-sulfonylová zlúčenina ako hlavný a výhradný produkt. Bissulfónované produkty sa dajú ľahko hydrolyzovať na sulfónamidy pomocou vodného roztoku hydroxidu sodného a vhodného korozpúšťadla, ako je metanol alebo tetrahydrofurán, obvyčajne pri teplote miestnosti.

Substituované anilíny možno syntetizovať nitráciou vhodného prekurzoru substituovaného benzénu napríklad so zmesou kyseliny dusičnej a sírovej, alebo tetrafluórborátu dusičného. Redukciou výslednej aromatickej nitrozlúčeniny, napríklad zinkovým práškom, katalytickou hydrogenáciou, chloridom cínatým alebo iným vhodným spôsobom, známym pracovníkom v odbore, sa získa žiadaný anilín.

Kopulácia tienylkarboxylovej kyseliny s anilínom sa môže uskutočniť konverziou kyseliny na zodpovedajúci acylimidazol (reakciou s karbonylimidazolom) alebo acylchlorid (reakciou napríklad s oxalylchloridom alebo s tienylchloridom), následnou reakciou s anilínom na žiadané arylaminokarbonyltiofénové zlúčeniny.

Niektoré tu opísané zlúčeniny sú deriváty 3-sulfamoyl-2-benzylaminokarbonyltiofénu. Pri príprave týchto zlúčenín sa anilín vo vyššie uvedenej príprave nahradí benzylamínom. Vhodné benzylamíny sa dajú syntetizovať reakciou zodpovedajúceho benzylhalogenidu s azidom, následnou redukciou výsledného benzylazidu, napríklad katalytickou hydrogenáciou alebo spracovaním s trialkylfosfínom alebo triarylfosfínom.

Inými tu opísanými zlúčeninami sú deriváty 3-sulfamoyl-2-arylacetyltiofénu. Tieto zlúčeniny je možné generovať adíciou vhodného benzylmagnéziumhalogenidu na derivát 3-sulfamoyl-2-tienylkarboxylovej kyseliny, ako je N-metyl-N-metoxamid. Tento amid možno pripraviť reakciou kyseliny s karbonylimidazolom, následnou reakciou s N-metyl-N-metoxamínom.

Prodrogy a iné deriváty zlúčenín, vhodných na podávanie ľuďom, môžu byť tiež konštruované a pripravované spôsobmi, ktoré sú známe pracovníkom v odbore (napríklad Nogrady Medicinal Chemistry a Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, str. 388 až 392, 1985).

Tu opísané zlúčeniny boli syntetizované a testované z hľadiska svojich účinkov skúškami *in vitro* a v niektorých prípadoch *in vivo* na zvieracích modeloch. Analýzy

uskutočnené nukleárnou magnetickou rezonančnou spektroskopiou (NMR), hmotnostnou spektroskopiou, infračervenou spektroskopiou a vysoko výkonnými chromatografickými analýzami naznačujú, že syntetizované zlúčeniny majú štruktúry očakávané u takýchto zlúčenín a vykazujú všeobecne približne z 98 % čistotu. Všetky zlúčeniny uvedené v príkladoch a tu opísané vykazujú pôsobenie ako antagonisty endotelínu.

C. Hodnotenie bioaktivity zlúčenín

Na testovanie za účelom identifikácie zlúčenín, ktoré majú nejaké biologické účinky endotelínového peptidu alebo majú schopnosť interferovať s endotelínovými peptidmi alebo ich inhibovať, existujú štandardné fyziologické, farmakologické a biochemické postupy. Zlúčeniny vykazujúce účinky *in vitro*, ako je schopnosť viazať receptory endotelínu, alebo konkurovať jednému alebo niekoľkým receptorom endotelínového peptidu k väzbe receptorov endotelínu, môžu byť použité v spôsoboch izolovania endotelínových receptorov a v metódach na rozlíšenie špecifik endotelínových receptorov a sú kandidátmi na použitie pri spôsoboch liečenia chorôb sprostredkovaných endotelínom.

Môžu teda byť skríningovými testami identifikované ďalšie výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I a II prídavne k zlúčeninám, ktoré sú tu špecificky identifikované, ktoré sú antagonistami alebo agonistami endotelínu.

1. Identifikácia zlúčenín, ktoré upravujú účinky endotelínového peptidu

Zlúčeniny sa testujú z hľadiska schopnosti upravovať účinky endotelínu-1. Pracovníkom v odbore je známy rad testov na hodnotenie schopnosti zlúčenín upravovať účinky endotelínu (viď napríklad americký patentový spis číslo 5 114 918 Ishikawa a kol.; európsky patentový spis číslo EP A1 0 436 189 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD (7. októbra 1991); Borges a kol., Eur. J. Pharm. 165, str. 223 až 230, 1989; Filep a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, str. 171 až 176, 1991). Štúdie *in vitro* môžu byť sprevádzané štúdiami *in vivo* (napríklad americký patentový spis číslo 5 114 918 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD (7. Októbra 1991)) a tým môže byť vyhodnotená farmaceutická účinnosť. Takéto testy sú opísané v príkladoch a zahrňujú schopnosť konkurencie väzby na receptory ET_A a ET_B

obsadené na membránach izolovaných z bunkových línií, ktoré boli spracované génovým inžinierstvom na expresiu receptorov ET_A alebo ET_B na povrchu ich buniek.

Vlastnosti potenciálnych antagonistov sa môžu posudzovať ako funkcie ich schopnosti inhibovať endotelínom navedenú aktivitu *in vitro* s použitím určitého tkaniva, ako je krysia vrátnicová žila a aorta, ako i krysia maternica, trachea a semenovod (napríklad R. Borges. H. Von Grafenstein a D. E. Knight „Tissue selectivity of endothelin“, Eur. J. Pharmacol. 165, str. 223 až 230, 1989). Schopnosť pôsobiť ako endotelínový antagonista *in vivo* sa môže zisťovať u hypertenzných kryš, myší alebo iných zvieracích modelov (Kaltenbronn a kol., J. Med. Chem. 33, str. 838 až 845; americký patentový spis číslo 5 114 918, Ishikawa a kol.; európsky patentový spis číslo EP A1 0 436 189 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD (zo 7. októbra 1991); Bolger a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 225, str. 291 až 309, 1983). Použitím výsledkov takýchto skúšok na zvieratách sa môže vyhodnocovať farmaceutická účinnosť a môžu sa stanovovať farmaceuticky účinné dávky. Potenciálny agonista sa tiež môže hodnotiť s použitím *in vitro* a *in vivo* testov, ktoré sú známe pracovníkom v odbore.

Pôsobenie endotelínu môže byť identifikované schopnosťou testovanej zlúčeniny stimulovať konstrikciju izolovanej krysej hrudnej aorty (Borges a kol „Tissue selectivity of endothelin“ Eur. J. Pharm. 165, str. 223 až 230, 1989). Pri vykonávaní tohto testu sa endotelín zoškriabe a kruhové segmety sa ťahom napnú v tkanivovom kúpeli a spracujú sa endotelínom v prítomnosti testovanej zlúčeniny. Zaznamenávajú sa zmeny napätia vyvolané endotelínom. Môžu sa vytvoriť krivky závislosti dávky k poskytnutiu informácie týkajúcej sa relatívnej inhibičnej schopnosti testovanej zlúčeniny. Na vyhodnotenie účinkov príslušnej testovanej zlúčeniny na kontrakciu tkaniva možno použiť i iné tkanivá, napríklad srdca, kostrových svalov, ľadvín, maternice, priedušnice a semenovodu.

Špecifickí antagonisti endotelínového izotypu môžu byť identifikovaní schopnosťou testovanej zlúčeniny interferovať s väzbou endotelínu k rôznym tkanivám alebo bunkám, expresujúcim rôzne endotelín-receptorové subtypy, alebo interferovať s biologickými účinkami endotelínu alebo endotelínového izotypu (Takayanagi a kol., Reg. Pep. 32, str. 23 až 37, 1991; Panek a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 183, str. 566 až 571, 1992). Napríklad receptory ET_B sú expresované v cievnych endoteliálnych bunkách, možno sprostredkujúcich uvoľňovanie prostacyklínu a z endotelínu odvodeného relaxačného faktora (De Nucci a kol., Proc. Natl. Acad. Sci.

USA 85, str. 9797, 1988). Receptory ET_A neboli zistené v kultivovaných endoteliálnych bunkách, ktoré expresujú receptory ET_B .

Väzbu zlúčenín alebo inhibíciu väzby endotelínu k receptom ET_B možno hodnotiť meraním inhibície uvoľňovania prostacyklínu sprostredkované endotelínom-1, ako je meraná jeho hlavným stabilným metabolitom, 6-keto $PGF_{1\alpha}$ z kultivovaných hovädzích aortických endoteliálnych buniek (Filep a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, str. 171 až 176, 1991). Relatívna afinita zlúčenín k rôznym receptorom endotelínu môže byť teda vyhodnocovaná zostrojením kriviek odozvy na inhibičnú dávku pomocou tkaniva, ktoré sa líši v receptovom subtype.

Pomocou takýchto testov boli posúdené a môžu byť vyhodnotené relatívne afinity zlúčenín k receptorom ET_A a ET_B . Vyberú sa zlúčeniny, ktoré majú požadované vlastnosti, ako je špecifická inhibícia väzby endotelínu-1. Vybrané zlúčeniny, ktoré vykazujú žiaduce účinky môžu byť terapeuticky užitočné a testujú sa na takéto použitie hore uvedenými testami, z ktorých možno vyhodnotiť pôsobenie *in vivo* (napríklad americké patentové spisy číslo 5 248 807, 5 240 910, 5 198 548, 5 187 195, 5 082 838, 5 230 999, kanadská zverejnená prihláška vynálezu číslo 2 067 288, kanadská zverejnená prihláška vynálezu číslo 2 071 193, britská zverejnená prihláška vynálezu číslo 2 259 450, medzinárodná prihláška PCT vynálezu číslo WO 93 08799; Benigi a kol. Kidney International 44. str. 440 až 444, 1993; a Nirei a kol. Life Sciences 52, str., 1869 až 1874, 1993). Zlúčeniny vykazujúce účinky *in vitro*, ktoré korelujú s účinnosťou *in vivo* sa potom formujú na získanie vhodných farmaceutických prostriedkov a používajú sa ako liečivá.

Zlúčeniny tiež možno použiť pri spôsobe identifikácie a izolovania receptorov špecifických pre endotelín a na pomoc pri konštrukcii zlúčenín, ktoré sú mohutnejšími antagonistami alebo agonistami endotelínu, alebo ktoré sú viac špecifické pre určitý receptor endotelínu.

2. Izolácia receptorov endotelínu

Vynález sa tiež týka spôsobu identifikovania receptorov endotelínu. Pri uskutočňovaní tohto spôsobu sa aspoň jedna zlúčenina zameriava na podporu a používa sa v metódach afinitného čistenia receptorov. Pri výbere zlúčenín s určitou špecifickosťou možno identifikovať zvláštne podtriedy receptorov ET .

Aspoň jedna zlúčenina môže byť viazaná na vhodnú živicu, ako je Affi-gél,

kovalentnou alebo inou väzbou, spôsobmi viazania endotelínu k takýmto živiciam, ktoré sú známe pracovníkom v odbore (Schwartz a kol. Endokrinology 126, str. 3218 až 3222, 1990). Viazanými zlúčeninami môžu byť zlúčeniny, ktoré sú špecifické pre receptory ET_A alebo ET_B alebo iné podtriedy receptorov.

Živica sa vopred upraví vhodným pufrom obyčajne na fyziologickú hodnotu pH (7 až 8). Zlúčenina obsahujúca rozpustené receptory z vybraného tkania sa zmieša so živicom, ku ktorej je zlúčenina viazaná a receptory sa selektívne eluujú. Receptory môžu byť identifikované testom na väzbu s endotelínovým izopeptidom alebo analógom alebo inými metódami, ktorými sú proteíny identifikované alebo charakterizované. Príprava receptorov, živice a elučný spôsob možno uskutočňovať úpravou štandardných protokolov známych v odbore (Schwartz a kol. Endokrinology 126, str., 3218 až 3222, 1990).

Existujú iné spôsoby rozlíšenia typu receptora, založené na rôznej afinite ku ktorejkoľvek tu uvádzanej zlúčenine. Tiež je možné použiť ktorékoľvek tu opísané skúšky na meranie afinity vybraných zlúčenín k receptorom endotelínu na rozlíšenie receptorových subtypov založených na afinite príslušných poskytovaných zlúčenín. Najmä môže byť neznámy receptor identifikovaný ako receptor ET_A alebo ET_B meraním väbovej afinity neznámeho receptora k tu poskytovanej zlúčenine, ktorá má známu afinitu k jednému receptoru v porovnaní s iným receptorom. Takéto preferenčné interakcie sú užitočné na stanovenie príslušnej choroby, ktorá môže byť liečená tu opísanou zlúčeninou. Napríklad zlúčeniny s vysokou afinitou k receptoru ET_A a s malou alebo so žiadnou afinitou k receptorom ET_B , sú kandidátmi na použitie ako hypertenzného činidla; zatiaľ čo zlúčeniny, ktoré prednostne reagujú s receptormi ET_B sú kandidátmi na použitie ako antiastmatické činidlá.

D. Formulácia a podávanie zlúčenín

Ďalej sa uvádza formulácia sulfónamidov. Formuláciami sú zlúčeniny určené na podávanie farmaceuticky prijateľných derivátov, najmä tu uvádzaných solí sulfónamidových zlúčenín. Vzhľadom na zistenú vynikajúcu stálosť solí, v porovnaní s neutrálnymi formami, sú tieto soli, najmä sodné soli, zvlášť vhodné na orálne alebo parenterálne podávanie. Medzi takéto farmaceutické prostriedky patria roztoky, suspenzie, tablety, rozpadové tablety, kapsuly, prášky, prostriedky s oneskoreným účinkom a akékoľvek iné vhodné prostriedky. Výhodne majú prostriedky formu piluliek

alebo tabliet. Pracovníkom v odbore sú známe spôsoby výroby tabliet, kapsúl a iných takýchto prostriedkov (H. C. Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4. vydanie. str. 126 až 163, 1985).

V prostriedkoch sú obsiahnuté účinné koncentrácie jedného alebo niekoľkých farmaceuticky prijateľných derivátov v zmesi s vhodným farmaceutickým nosičom. Výhodne sú sulfónamidové zlúčeniny derivatizované ako zodpovedajúce soli, výhodne sodné soli, pred formuláciou, ako je vyššie opísané. Koncentrácie solí zlúčenín v prostriedkoch sú účinné na uvoľnenie množstva po podaní, ktoré zmierňuje príznaky chorôb sprostredkovaných endotelínom. Spravidla sú zlúčeniny formulované na podávanie v jednej dávke. Na formulovanie prostriedku sa hmotnostný podiel zlúčeniny rozpustí, suspenduje, disperguje alebo inak primieša do vybraného nosiča v účinnej koncentrácii tak, aby sa ošetrovaný stav odstránil alebo zlepšil.

Farmaceutické nosiče, vhodné na podávanie zlúčenín podľa vynálezu, zahrňujú všetky nosiče známe pracovníkom v odbore, vhodné pre príslušný spôsob podávania. Okrem toho môžu byť zlúčeniny formulované ako samotné farmaceuticky účinné prísady do prostriedkov alebo môžu byť kombinované s inými účinnými zložkami. Ako farmaceuticky prijateľné nosiče môžu byť vhodné lipozomálne čapíky obsahujúce lipozómy zamerané na tkanivá. Môžu sa pripravovať spôsobmi, ktoré sú známe pracovníkom v odbore. Napríklad môžu byť lipozómové prostriedky pripravované podľa amerického patentového spisu číslo 4 522 811.

Aktívna zlúčenina v podobe soli, výhodne sodnej soli je začlenená do farmaceuticky prijateľného nosiča v množstve postačujúcom na vyvolanie terapeuticky užitočného účinku za neprítomnosti nežiaducich a vedľajších účinkov na liečeného pacienta. Terapeuticky účinná koncentrácia môže byť určená empiricky testovaním zlúčeniny v známych systémoch *in vitro* a *in vivo*. (americký patentový spis číslo 5 114 918, Ishikawa a kol.; európsky patentový spis číslo EP A1 1 436 189 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD (7. októbra. 1991); Borges a kol., Eur. J. Pharm. 165, str. 223 až 230, 1989; Filep a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, str. 171 až 176, 1991) a extrapoláciou dávky pre ľudí.

Koncentrácia účinnej sodnej soli zlúčeniny v farmaceutickom prostriedku závisí od rýchlosti absorpcie, inaktivácie a vylučovania účinnej látky, od fyziologických charakteristík zlúčenín, od dávkovania, od podávaného množstva i od iných faktorov, ktoré sú známe pracovníkom v odbore. Napríklad množstvo, ktoré sa uvoľní je postačujúce na potlačenie príznakov hypertenzie. Má sa zato, že účinné množstvá

na ošetrovanie porúch vyvolaných endotelínom, sú vyššie než množstvo sulfónamidovej zlúčeniny, ktorá by bola podaná na ošetrovanie bakteriálnych infekcií.

Spravidla by terapeuticky účinná dávka mala vytvoriť koncentráciu v sére účinnej zložky 0,1 ng/ml až približne 50 až 100 µg/ml. Farmaceutické prostriedky by obvykle mali zaistiť dávku približne 0,001 mg až približne 2000 mg zlúčeniny na kilogram hmotnosti a deň. Jednotkové farmaceutické dávkovacie formy sa pripravujú na poskytnutie približne 1 mg až asi 1000 mg a výhodne približne 10 až 500 mg potrebnej účinnej látky alebo kombinácie potrebných zložiek vo forme jednotkovej dávky.

Účinné zložky môžu byť podávané naraz, alebo môžu byť rozdelené do radu menších dávok podávaných v časových intervaloch. Je zrejmé, že presné dávky a čas liečenia sú závislé od liečenej choroby a môžu byť zistené empiricky pomocou známych skúšobných protokolov alebo extrapoláciou z údajov testov *in vivo* a *in vitro*. Je potrebné poznamenať, že hodnoty koncentrácie a dávkovanie sa môžu tiež meniť so závažnosťou liečeného stavu. Ďalej je zrejmé, že pre každého jedinca sa má dávkovací režim upraviť v čase podľa individuálnych potrieb a podľa posúdenia ošetrojúcej osoby alebo osoby dozerajúcej na podávanie prostriedkov a že udané rozmedzia koncentrácie sú iba príkladom a nemajú obmedzovať rozsah a použitie navrhovaných zlúčenín.

Medzi vhodné farmaceuticky prijateľné deriváty patria kyseliny, soli, estery, hydráty, solváty a formy prodrog. Derivát je volený tak, aby bol stabilnejší ako zodpovedajúca neutrálna zlúčenina. Výhodnými sú farmaceuticky prijateľné soli. Medzi výhodnejšie soli patria soli alkalických kovov, najmä sodné soli, ako sú bez toho, aby boli na ne obmedzené, hydrogenfosfát sodný a sodná soľ, najvýhodnejšie sodná soľ.

Účinná koncentrácia alebo množstvo jednej alebo niekoľkých zlúčenín podľa vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľné deriváty sa zmiešajú s vhodným farmaceutickým nosičom na systemické alebo na vonkajšie alebo na miestne podávanie na vytvorenie farmaceutického prostriedku. Zlúčeniny sa začleňujú v množstve účinnom na zmiernenie alebo na liečenie poruchy, spôsobenej endotelínom, pre ktorú je liečenie určené. Koncentrácia účinnej látky v prostriedku závisí od absorpcie, inaktívácie, od miery exkrécie aktívnej zlúčeniny, od dávkovacieho plánu podávaného množstva, od určitej formulácie rovnako ako aj od iných faktorov, ktoré sú známe pracovníkom v odbore.

Zlúčeniny sa majú podávať vhodnou cestou orálne, parenterálne, rektálne a zvonka v závislosti od liečenej choroby. Napríklad na liečenie oftalmických porúch, ako je zelený očný zákal, sa odporúčajú intraokulárne a tiež intravitreálne injekcie. Pri orálnom podávaní sa teraz dáva prednosť kapsliam a tabletám. Pri parenterálnom podávaní sa dáva prednosť rekonštitúcii lyofilizovaného prášku, pripraveného tu opísaným spôsobom. Zlúčeniny v tekutej, v polotekutej alebo v pevnej forme sa formulujú spôsobom vhodným pre každú cestu podávania. Výhodnými sú parenterálne a orálne spôsoby podávania.

Roztoky a suspenzie, použité na parenterálne, na intradermálne, na subkutánne alebo na vonkajšie podávanie môžu zahrňovať ktorúkoľvek z nasledujúcich zložiek: sterilné rozpúšťadlo, ako je voda na injekcie, soľný roztok, určitý olej, polyetylénglykol, glycerín, propylénglykol alebo iné syntetické rozpúšťadlo; antimikrobiálne činidlá ako benzylalkohol a metylparabény; antioxidanty ako kyselina askorbová a bisulfit sodný; chelatačné činidlá, ako etyléndiamíntetraoctová kyselina (EDTA); pufrý, ako acetáty, citráty a fosfáty; činidlá na nastavenie tonicity, ako je chlorid sodný alebo dextróza. Parenterálne prostriedky môžu byť uzavreté do ampúl, pohotovostných injekčných striekačiek alebo sklenených, plastových alebo iných fiol s jednotlivou alebo s niekoľkonásobnou dávkou.

V prípadoch, keď zlúčeniny vykazujú nedostatočnú rozpustnosť, sa môžu použiť solubilizačné činidlá. Takéto spôsoby sú pracovníkom v odbore známe a zahrňujú, bez toho, aby boli na ne obmedzené, použitie pomocných rozpúšťadiel ako je dimetylsulfoxid (DMSO), použitie povrchovo aktívnych činidiel, ako je tween alebo rozpustenie vo vodnom roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Na formulovanie účinných farmaceutických prostriedkov sa môže použiť derivát zlúčenín, ako sú prodrogy zlúčenín.

Pri miešaní alebo pridávaní sodnej soli sulfónamidových zlúčenín, môže byť výslednou zmesou roztok, suspenzia a emulzia. Forma konečnej zmesi závisí od radu faktorov, vrátane zamýšľaného spôsobu podávania a od rozpustnosti zlúčeniny vo zvolenom nosiči. Účinná koncentrácia je postačujúca na zmiernenie príznakov choroby, poruchy alebo liečeného stavu a môže sa zisťovať empiricky.

Farmaceutické prostriedky sú určené na podávanie ľuďom a zvieratám vo forme jednotkových dávok, ako sú tablety, kapsuly, pilulky, prášky, granuly, sterilné parenterálne roztoky alebo suspenzie a ústne roztoky alebo suspenzie a emulzie oleja vo vode obsahujúce vhodné množstvo zlúčenín, najmä farmaceuticky vhodných solí,

výhodne ich sodných solí. Farmaceuticky terapeuticky aktívne zlúčeniny a ich deriváty sú obyčajne formulované a podávané formou jednotkových dávok alebo formou niekoľkonásobnej dávky. Tu používané formy jednotkovej dávky sa týkajú fyzikálne oddelených jednotiek, vhodných pre ľudí a zvieratá a sú individuálne balené, ako je v odbore známe. Každá jednotková dávka obsahuje vopred stanovené množstvo terapeuticky účinnej zlúčeniny, postačujúcej na vyvolanie terapeuticky žiaduceho účinku, spolu s požadovaným farmaceutickým nosičom alebo roztokom. Medzi príklady foriem jednotkovej dávky patria ampuly a injekčné striekačky, jednotlivo balené tablety alebo kapsuly. Forma niekoľkonásobnej dávky je rad identických jednotlivých jednotkových dávok balených v jednom obale na podávanie v segregovanej forme jednotkovej dávky. Príklady viacdávkovej formy sú fioly, liekovky alebo tablety, kapsuly alebo fľaše s obsahom 0,5 alebo 4,5 l. Viacnásobná forma dávok je niekoľkonásobkom jednotkových dávok, ktoré nie sú v obale segregované.

Podľa účinnej zložky môže prostriedok obsahovať: rozpúšťadlo ako je laktóza, sacharóza, fosforečnan vápenatý alebo karboxymetylcelulóza; mazadlo, ako je stearát horečnatý, stearát vápenatý a mastenec; spojivo ako je škrob; prírodnú živicu, ako je živica akácievej želatíny, glukózu, melasu, polyvinylpyrolidín, celulózu a jej deriváty, povidón, crospovidóny a iné takéto spojivá známe pracovníkom v odbore. Tekuté farmaceuticky podáateľné prostriedky môžu byť pripravované napríklad rozpustením, dispergáciou alebo iným miesením účinnej zlúčeniny podľa vynálezu a prípadných farmaceutických adjuvantov v nosiči, ako je napríklad voda, soľanka, vodná dextróza, glycerol, glykoly a etanol na vytvorenie roztoku alebo suspenzie. Prípadne môže podávaný farmaceutický prostriedok obsahovať malé množstvá netoxických pomocných látok, ako sú zmáčadlá, emulgátory alebo rozpúšťadlá, činidlá upravujúce hodnotu pH, napríklad acetát, citrát sodný, deriváty cyklodextrínu, sorbitanmonolaurát, trietanolaminoctan sodný, trietanolaminoleát a iné takéto činidlá. Aktuálne spôsoby prípravy takýchto foriem sú známe a sú známe aj pracovníkom v odbore (napríklad Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 15. vydanie, 1975). Prostriedky alebo formulácie, určené na podávanie, obsahujú v každom prípade množstvo účinnej látky postačujúce na zmiernenie príznakov liečeného subjektu.

Môžu sa pripravovať dávkovacie formy alebo prostriedky obsahujúce účinnú látku v množstve 0,005 až 100 % s doplneným netoxickým nosičom. Na orálne podávanie sa farmaceuticky prijateľný netoxický prostriedok vytvára začlenením

jedného z normálne používaných excipientov, ako sú napríklad farmaceuticky vhodné druhy manitolu, laktózy, škrobu, stearátu horečnatého, mastenca, derivátu celulózy, croscarmelózy sodnej, glukózy, sacharózy, uhličitanu horečnatého alebo sodného sacharínu. Takéto prostriedky zahŕňujú roztoky, suspenzie, tablety, kapsuly, prášky a formulácie s oneskoreným účinkom, ako sú bez toho, aby sa na ne obmedzovali, implantáty a mikroobalové dodávacie systémy a biologicky odbúrateľné, biokompatibilné polyméry, ako je kolagén, etylévinylacetát, polyanhydridy, kyselina polyglykolová, polyortoestery a kyselina polymliečna. Spôsoby prípravy týchto formulácií sú pracovníkom v odbore známe. Príslušné prostriedky môžu obsahovať hmotnostne 0,001 až 100 % účinnej látky, výhodne 0,1 až 85 % obvykle 75 až 95 %.

Soli, výhodne sodné soli účinných látok sa môžu pripravovať s nosičmi, ktoré chránia zlúčeninu pred rýchlym vylúčením z tela, ako sú formulácie s časovým uvoľňovaním alebo s povlakmi.

Na dosiahnutie žiaducich kombinácií vlastností môžu prostriedky obsahovať ďalšie účinné látky. Zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli a deriváty, ako sú tu opísané, sa môžu výhodne podávať na terapeutické alebo profylaktické účely spolu s inými farmakologickými činidlami, známymi zo stavu techniky, ako vhodné pri liečení jedného alebo niekoľkých ochorení alebo pri liečení vyššie uvedených stavov, ako je beta-adrenergický blokátor (napríklad atenolol), blokátor vápnikového kanála (napríklad nifedipín), inhibítor angiotenzínového konvertujúceho enzýmu (ACE) (napríklad lizinopril), diuretikum (napríklad furosemid alebo hydrochlórtiazid), inhibítor endotelín konvertujúceho enzýmu (ECE) (napríklad fosforový škrob), inhibítor neutrálnej endopeptidázy (NEP) a HMGCoA inhibítor reductázy, donor oxidu dusíka, antioxidant, vazodilátorový dopaminový agonista, neuroprotektívne činidlo, steroid, beta-agonista, antikoagulant alebo trombolytické činidlo. Vynález sa týka tiež takýchto kombinácií liečivých zložiek a spôsobu liečenia.

1. Formulácia na orálne podávanie

Farmaceutické prostriedky na orálne podávanie sú vo forme pevnej, gélovej alebo tekutej. Pevnými formami sú tablety, kapsuly, granuly alebo prášky. Typy orálnych tabliet sú lisované, žuvacie pastilky a tablety, ktoré môžu byť entericky potiahnuté cukrovým alebo filmovým povlakom. Kapsuly môžu byť tvrdé alebo mäkké

želatínové, granuly a prášky môžu byť šumivé alebo nešumivé, v kombinácii s inými prísadami známymi v odbore.

V niektorom uskutočnení majú prostriedky pevnú dávkovú formu, výhodne formu kapsúl alebo tabliet. Tablety, pilulky, kapsuly a pastilky môžu obsahovať prísady alebo zlúčeniny podobnej povahy: spojivo, rozpúšťadlo, rozpadové činidlo, mazadlo a klzné činidlo; sladidlo a aromatické činidlo.

Príklady spojív sú mikrokryštalická celulóza, tragakantová živica, roztok glukózy, akácia, želatína, sacharóza a škrobová pasta. Mazadlami sú mastenec, škrob, stearát horečnatý alebo vápenatý, lykopódium a kyselina steárová. Rozpúšťadlami sú napríklad laktóza, sacharóza, škrob, kaolín, soľ, manitol alebo fosforečnan vápenatý. Klznými činidlami sú napríklad, bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, koloidný oxid kremičitý. Rozpadové činidlá zahŕňujú croskarmelózu sodnú, sodný glykolát škrobu, alginovú kyselinu, kukuričný škrob, zemiakový škrob, bentonit, metyléncelulózu, agar a karboxymetylcelulózu. Medzi farbivá patria napríklad všetky schválené certifikované vodou rozpustné farbivá FD a C, ich zmesi a vodou nerozpustné farbivá FD a C, suspendované na hydráte oxidu hlinitého. Sladidlá sú sacharóza, laktóza, manitol a umelé sladidlá ako je cyklamát sodný a sacharín a rad rozprašovaním sušených ochucovadiel. Aromatickými činidlami sú prírodná aróma, extrahovaná z rastlín ako je ovocie a syntetické zmesi zlúčenín, ktoré vyvolávajú príjemný vnem, ako je pepermint a metylsalicylát. Zmäčadlami sú propylénglykolmonostearát, sorbitanmonooleát, dietylénglykolmonolaurát a polyoxyetylénlauraléter. Emetické povlaky zahŕňujú mastné kyseliny, tuky, vosky, šelak, čpavkový šelak a acetátftaláty celulózy. Filmové povlaky zahŕňujú hydroxymetylcelulózu, karboxymetylcelulózu sodnú, polyetylénglykol 4000 a acetátftalát celulózy.

Pri orálnom podávaní je žiaduce, aby zlúčenina mohla byť v prostriedku, ktorý ju chráni voči kyslému prostrediu žalúdka. Prostriedok môže byť napríklad formulovaný v enterickom povlaku, ktorý udrží jeho celistvosť v žalúdku a uvoľní účinnú látku v črevách. Prostriedok môže byť tiež formulovaný v kombinácii s antacidom, alebo s inou takouto zložkou.

Ak je dávkovanie formou kapsuly, môže obsahovať materiál vyššie uvedeného typu, tekutý nosič, ako je masný olej. Okrem toho môže dávková jednotka obsahovať rôzne iné materiály, ktoré upravujú fyzický tvar dávkovej jednotky, napríklad povlak cukru a iných enterických činidiel. Zlúčeniny sa môžu podávať ako zložky elixíru, suspenzie, sirupu, obličky, postreku a žuvacej gumy. Sirup môže obsahovať vedľa

účinnnej látky, sacharózu ako sladidlo a niektoré ochranné látky, farbivá a ochucovadlá.

Účinná látka môže byť zmiešaná s inými účinnými materiálmi, ktoré nenarušujú žiadaný účinok, alebo s materiálmi, ktoré žiadaný účinok dopĺňujú, ako antacidy, blokátory H₂ a diuretiká. Ak je napríklad zlúčenina použitá na liečenie astmy alebo hypertenzie, môže byť použitá s inými bronchodilatátormi a antihypertenznými činidlami. Účinnou látkou je zlúčenina podľa vynálezu alebo jej soľ. Môžu byť zahrnuté koncentrácie až do hmotnostne 98 % účinnej látky.

Farmaceuticky prijateľnými nosičmi v tabletách sú spojivá, mazadlá, rozpúšťadlá, dezintegračné činidlá, vyfarbovacie činidlá, ochucovadlá a zmáčadlá. Entericky potiahnuté tablety odolávajú vplyvom enterického povlaku žalúdočným kyselinám a rozpúšťajú sa alebo rozdrobia sa vo vnútornostiach, kde je neutrálna alebo alkalická hodnota pH. Tablety s cukrovým povlakom sú lisované tablety, u ktorých sa aplikujú rôzne vrstvy farmaceuticky prijateľných látok. Tablety s filmovým povlakom sú lisované tablety, ktoré boli potiahnuté polymérnym alebo iným vhodným povlakom. Väčšina lisovaných tabliet sa lisuje vo viac ako jednej lisovacej operácii s použitím farmaceuticky prijateľných, vyššie uvedených látok. V dávkovacích jednotkách môžu byť použité vyfarbovacie činidlá. V lisovaných tabletách ako cukrom potiahnutých, viacnásobne lisovaných a žuvacích tabletách sa používajú ochucovacie a aromatické činidlá. Ochucovacie a vyfarbovacie činidlá sa hodia zvlášť pri výrobe žuvacích tabliet a pastiliek.

Tekuté dávkovacie jednotky zahrňujú roztoky, emulzie, suspenzie, roztoky a/alebo suspenzie, získané z nešumivých granúl a šumivých prostriedkov rekonštituovaných zo šumivých granúl. Medzi vodné roztoky patria napríklad elixíry a sirupy. Emulzie sú typu buď olej vo vode alebo voda v oleji.

Elixíry sú číre, sladené, vodnoalkoholické prostriedky. Použitými farmaceuticky prijateľnými nosičmi v elixíroch sú rozpúšťadlá. Sirupy sú koncentrované vodné roztoky cukru, napríklad sacharózy a môžu obsahovať konzervačné činidlá. Emulzia je dvojfázový systém, v ktorom je jedna kvapalina dispergovaná vo forme malých kvapiek v inej kvapaline. Používanými farmaceuticky prijateľnými nosičmi v emulziách sú nevodné kvapaliny, emulgačné a konzervačné činidlá. Suspenzie obsahujú farmaceuticky prijateľné suspenzné činidlá a konzervačné činidlá. Farmaceuticky prijateľnými látkami, používanými v nešumivých granulách na prevedenie do tekutej formy na orálne podávanie sú rozpúšťadlá, sladidlá a zmáčadlá. Farmaceuticky

prijateľnými látkami, používanými v penivých granulách na prevedenie do tekutej formy na orálne podávanie, sú organické prísady a zdroj oxidu uhličitého. Vyfarbovacie a ochucovacie činidlá sa používajú pri všetkých uvedených formách dávkovania.

Rozpúšťadlá sú glycerín, sorbitol, etylalkohol a sirup. Príklady konzervačných činidiel sú glycerín, metylparabén a propylparabén, kyselina benzoová, benzoát sodný a alkohol. Príklady nevodných kvapalín, používaných v emulziách, sú minerálny olej a olej z bavlníkových semien. Príklady emulgačných činidiel sú želatína, akácia, tragakant, bentonit a povrchovo aktívne činidlá ako polyoxyetylén-sorbitanmonooleát. Medzi suspenzné činidlá patrí sodná karboxymetylcelulóza, pektín, tragakant, Veegum a akácia. Rozpúšťadlami sú laktóza a sacharóza. Medzi sladidlá patria sacharóza, sirupy, glycerín a umelé sladidlá ako cyklamát sodný a sacharín. Zmäčadlami sú propylénglykolmonostearát, sorbitanmonooleát, dietylénglykolmonolaurát a polyoxyetylénlauryléter. Organickými kyselinami sú kyselina citrónová a vínna. Zdroje oxidu uhličitého sú hydrogenuhličitan sodný a uhličitan sodný. Farbivá sú všetky schválené certifikované vodou rozpustné farbivá FD a C a ich zmesi. Medzi aromatické látky patrí prírodná vôňa extrahovaná z rastlín, napríklad z ovocia a syntetickej zmesi zlúčenín vyvolávajúce príjemný voňavý vnem.

Na formy pevných dávok sú roztoky a suspenzie napríklad v propylénkarbonáte, v rastlinných olejoch alebo v triglyceridoch výhodne uzavreté v želatínových kapsliach. Takéto roztoky a prostriedky a ich kapsuly sú opísané v amerických patentových spisoch číslo 4 328 245, 4 409 239 a 4 410 545. Pre tekuté formy môže byť napríklad roztok v polyetylénglykole zriedený dostatočným množstvom farmaceuticky prijateľného kvapalného nosiča, napríklad vodou na ľahké odmeriavanie pri podávaní.

Alternatívne môžu byť tekuté alebo polotekuté orálne prostriedky pripravované rozpustením alebo dispergáciou účinnej látky alebo soli v rastlinných olejoch, v glykoloch, v triglyceridoch, v propylénglykolesteroch (napríklad v propylénkarbonáte) a v iných takýchto nosičoch a môžu byť uzavreté v tvrdých alebo mäkkých želatínových kapsliach. Iné vhodné formulácie sú opísané v amerických patentových spisoch číslo Re 28 819 a 4 358 603.

Podľa jedného uskutočnenia sú formulácie v tvare pevnej dávky, výhodne kapsúl alebo tabliet. Podľa výhodného uskutočnenia sú to kapsuly alebo tablety obsahujúce hmotnostne 10 až 100 %, výhodne 50 až 95 %, výhodnejšie 75 až 85 % a

najvýhodnejšie 80 až 85 % jednej alebo niekoľkých sulfónamidových solí, výhodne hydrogenfosfátu sodného alebo sodných solí, predovšetkým sodných solí jednej alebo niekoľkých sulfónamidových zlúčenín všeobecného vzorca I; približne 0 až 25 %, výhodne 8 až 15 % rozpúšťadla alebo spojiva, ako je laktóza alebo mikrokryštalická celulóza; približne 0 až 10 %, výhodne 0 až 7 % dezintegrantu, ako je modifikovaný škrob alebo polymér celulózy, najmä zosietená natriumkarboxymetylcelulóza ako je sodná croscarmelóza (sodná croscarmelóza je obchodne dostupná pod označením AC-DI-SOL, spoločnosti FMC, Philadelphia, PA) alebo sodný glykolát škrobu; a 0 až 2 % mazadla, ako je stearát horečnatý, mastenec a stearát vápenatý. Dezintegrant, ako sodná croscarmelóza alebo natriumglykolát škrobu slúži na rýchle odbúravanie celulózovej matrice pri sprostredkovaní uvoľnenia účinnej látky s nasledujúcim rozpustením povlakového polyméru. Vo všetkých vyhotoveniach môže byť presné množstvo účinnej zložky a pomocných prísad stanovené empiricky a je funkciou cesty podávania a liečenej poruchy.

V príkladnom uskutočnení sú formuláciami kapsuly obsahujúce približne hmotnostne 50 až 100 %, výhodne približne 70 až 90 %, výhodnejšie približne 80 až 90 % a najvýhodnejšie približne 83 % aspoň jednej sodnej soli, aspoň jednej sulfónamidovej zlúčeniny všeobecného vzorca I, približne 0 až 15 %, výhodne približne 11 % rozpúšťadla alebo spojiva, ako je laktóza alebo mikrokryštalická celulóza, približne 0 až 10 %, výhodne približne 5 % dezintegrantu, ako je croscarmelóza sodná alebo natriumglykolát škrobu a približne 0 až 5 %, výhodne približne 1 % mazadla, ako je stearát horečnatý. Pevné formy na podávanie v podobe tabliet sú tu tiež zahrnuté.

V príkladnom uskutočnení sú formuláciami kapsuly obsahujúce 83 % aspoň jednej sodnej soli aspoň jednej sulfónamidovej zlúčeniny, 11 % mikrokryštalickej celulózy, 5 % dezintegrantu ako je croscarmelóza sodná alebo natriumglykolát škrobu a 1 % stearátu horečnatého.

Uvedené formulácie môžu mať tiež formu tabliet, ktoré môžu byť prípadne potiahnuté. Tablety potom obsahujú opísané zložky.

Vo všetkých vyhotoveniach môžu byť tablety alebo kapsuly potiahnuté, ako je pracovníkom v odbore známe, na úpravu alebo na oneskorené rozpúšťanie účinnej zložky. Môžu byť teda napríklad potiahnuté bežným eneterickým povlakom, ako je fenylsalicylát, vosky a acetátftalát celulózy.

2. Roztoky a emulzie určené na injektovanie

Vynález sa týka tiež parenterálneho podávania, charakterizovaného injektovaním subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne. Injektovateľné prostriedky sa pripravujú bežným spôsobom buď ako tekuté roztoky alebo suspenzie, pevné formy vhodné na rozpustenie alebo suspendovanie v tekutine pred injektovaním alebo ako emulzia. Vhodnými excipientami sú napríklad voda, soľanka, dextróza, glycerol alebo etanol. Okrem toho môžu prípadne farmaceutické prostriedky určené na podávanie obsahovať tiež malé množstvá netoxických pomocných látok, ako sú zmáčadlá alebo emulgátory, činidlá upravujúce hodnotu pH, stabilizátory, činidlá podporujúce rozpúšťanie a iné také činidlá, ako sú napríklad acetát sodný, sorbitanmonolaurát, trietanololeát a cyklodextríny. Začlenenie systému na pomalé uvoľňovanie alebo na oneskorené uvoľňovanie, ako je dávkovanie s konštantnou hladinou, je rovnako zahrnuté (napríklad americký patentový spis číslo 3 710 795). Percento účinnej látky, obsiahnutej v takýchto parenterálnych prostriedkoch, silne závisí od ich špecifickej povahy, rovnako ako od účinnosti zlúčeniny a od potrieb subjektu.

Parenterálne podávanie farmaceutických prostriedkov zahŕňa intravenózne, subkutánne a intramuskulárne podávanie. Prostriedky na parenterálne podávanie zahŕňujú sterilné roztoky, pripravené na injektovanie, sterilné suché rozpustné produkty, ako sú opísané lyofilizované prášky, pripravené na kombinovanie s rozpúšťadlom tesne pred podávaním vrátane hypodermických tabliet, sterilných suspenzií pripravených na injektovanie, sterilných suchých nerozpustných produktov pripravených na kombináciu s nosičom tesne pred použitím a sterilných emulzií. Roztoky môžu byť vodné a nevodné.

Ak je podávanie intravenózne, zahŕňujú vhodné nosiče fyziologickú soľanku alebo soľanku pufrovanú fosfátom (PBS) a roztoky obsahujúce zahusťovacie a rozpúšťacie činidlá ako je glukóza, polyetylén glykol a polypropylén glykol a ich zmesi.

Farmaceuticky prijateľnými nosičmi, používanými v parenterálnych prostriedkoch, sú vodné nosiče, nevodné nosiče, antimikrobiálne činidlá, izotonické činidlá, pufry, antioxidanty, lokálne anestetiká, suspenzačné a dispergačné činidlá, emulgačné činidlá, sekvestračné alebo chelatačné činidlá a iné farmaceuticky prijateľné látky.

Príklady vodných nosičov zahrňujú injekcie chloridu sodného, Ringerovu injekciu, izotonickú dextrózovú injekciu, injekciu sterilnej vody, dextrózovú a laktátovanú Ringerovu injekciu. Ako nevodivé parenterálne nosiče sa príkladne uvádzajú oleje rastlinného pôvodu, olej z bavlníkových semien, kukuričný olej, sésamový olej a podzemnicový olej. Do parenterálnych prostriedkov balených vo viacdávkových obaloch, ktoré obsahujú fenoly alebo krezoly, merkuriály, benzylalkoholy, chlórbutanoly, metylestery a propylestery kyseliny p-hydroxybenzoovej, trimerozal, benzalkóniumchlorid a benzetóniumchlorid, musia byť pridané antibakteriálne činidlá v bakteriostatických alebo fungistatických koncentráciách. Medzi izotonické činidlá patrí chlorid sodný a dextróza. Pufry zahrňujú fosfát a citrát. Antioxidanty zahrňujú bisulfát sodný. Lokálne anestetiká zahrňujú prokaínhydrochlorid. Suspenzné a dispergačné činidlá obsahujú natriumkarboxymetylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu alebo polyvinylpyrolidón. Emulgačné činidlá zahrňujú Polysorbát 80 (Tween 80). Sekvestračné alebo chelatačné činidlá kovových iónov zahrňujú EDTA. K farmaceutickým nosičom patrí tiež etylalkohol, polyetylén glykol a propylén glykol pre nosiče miešateľné s vodou a hydroxid sodný a na nastavenie hodnoty pH kyselina chlorovodíková, citrónová alebo mliečna.

Koncentrácia farmaceuticky účinnej látky sa nastavuje tak, aby injekcia poskytovala účinné množstvá na vyvolanie žiaduceho farmakologického efektu. Presná dávka závisí od veku, hmotnosti a stavu pacienta alebo zvierat'a, ako je v odbore známe.

Jednotková dávka parenterálneho prostriedku je balená v ampule, fiole alebo v injekčnej striekačke s ihlou. Všetky farmaceutické prostriedky na parenterálne podávanie musia byť sterilné, ako je v odbore bežné.

Napríklad intravenózna alebo intraarteriálna infúzia sterilného vodného roztoku obsahujúceho účinnú látku, je účinným spôsobom podávania. Iným uskutočnením je sterilný vodný alebo olejový roztok alebo suspenzia obsahujúca účinný materiál injektovaný podľa potreby na vyvolanie žiaduceho farmakologického účinku.

Injektovateľné prostriedky sú konštruované na lokálne a na systemické použitie. Obyčajné terapeuticky účinné dávky sa formulujú tak, že obsahujú hmotnostne najmenej 0,1 % až približne 90 % alebo viac, výhodne viac ako 1 % účinnej látky do liečeného tkaniva. Účinná zložka môže byť podaná naraz alebo môže byť rozdelená na rad menších dávok podávaných v časových intervaloch. Je zrejmé, že presná

dávka a trvanie liečby závisí od ošetrovaného tkaniva a môže sa stanoviť empiricky za pomoci známych skúšobných protokolov, alebo extrapoláciou údajov testov *in vitro* a *in vivo*. Poznomenáva sa, že koncentrácia hodnoty dávok sa môže meniť v závislosti od veku liečeného jedinca. Ďalej je zrejmé, že pre každého jednotlivca je treba upraviť špecifický režim dávkovania v čase podľa individuálnych potrieb a profesijného posúdenia osobou podávajúcou liek alebo dohliadajúcou na jeho podávanie, a že tu uvádzané rozsahy koncentrácie sú iba príkladné a nemajú obmedzovať podávanie farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu.

Zlúčenina môže byť suspendovaná v rozomletom alebo v inom vhodnom stave alebo môže byť derivatizovaná na vytvorenie rozpustnejšieho účinného produktu alebo na vytvorenie prodrogy. Forma výslednej zmesi závisí od mnohých faktorov, vrátane zamýšľaného spôsobu podávania a od rozpustnosti zlúčeniny vo zvolenom nosiči. Účinná koncentrácia je postačujúca na zmiernenie príznakov stavu a môže sa stanoviť empiricky.

V početných prípadoch roztoky sodných solí, vrátane sodnej soli a soli hydrogenfosfátu sodného vynikajú oproti neutrálnej zlúčenine vo vodnom prostredí. Tieto soli vykazujú tiež zlepšenú rozpustnosť oproti neutrálnej zlúčenine vo vodnom prostredí. Zistilo sa, že sodná soľ v niektorých vodných formuláciách je rovnako stabilná ako soľ hydrogenfosfátu sodného.

3. Lyofilizované prášky

Zvláštne postavenie majú lyofilizované prášky, ktoré môžu byť upravené na podávanie v podobe roztokov, emulzií a iných zmesí. Môžu byť tiež rekonštituované a formulované ako pevné látky alebo gély.

Zvláštnym uskutočnením sú prostriedky hydrogenfosfátu sodného alebo sodných solí, výhodne sodných solí sulfónamidových zlúčenín, ktoré vykazujú zvýšenú stabilitu v porovnaní so stabilitou prostriedkov na báze neutrálnych sulfónamidov. Špecifické sú prostriedky na báze sulfónamidových sodných solí v podobe sterilného lyofilizovaného prášku. Tieto prášky majú, ako bolo zistené, zvýšenú stabilitu v porovnaní s práškami neutrálnych sulfónamidov.

Sterilný, lyofilizovaný prášok sa pripraví rozpustením sodnej soli v natriumfosfátovom pufrí obsahujúcom dextrózu alebo iný vodný excipient. Následná sterilná filtrácia roztoku je nasledovaná lyofilizáciou za štandardných podmienok,

ktoré sú známe pracovníkom v odbore. Lyofilizovaný prášok sa pripraví rozpustením dextrózy, sorbitalu, fruktózy, kukuričného sirupu, xylitolu, glycerínu, glukózy, sacharózy alebo iného vhodného činidla, približne 1 až 20 %, výhodne približne 5 až 15 % vo vhodnom pufri, ako je citrát, fosforečnan sodný alebo draselný alebo iný pracovníkom v odbore známy pufor, spravidla s približne neutrálnou hodnotou pH. Potom je vhodná soľ, výhodne sodná soľ sulfónamidu (približne 1 g soli na 10 až 100 g pufrového roztoku, spravidla približne 1 g/30 g), sa pridá do výslednej zmesi, výhodne pri teplote vyššej ako je teplota v miestnosti, výhodnejšie pri teplote približne 30 až 35 °C a mieša sa, pokiaľ sa nerozpustí. Výsledná zmes sa zriedi prísadou väčšieho množstva pufru (takže výsledná koncentrácia soli sa zníži približne o 10 až 50 %, spravidla približne o 15 až 25 %). Výsledná zmes sa sterilne prefiltruje alebo sa spracuje s cieľom odstrániť nerozpustné častice a s cieľom zaručiť sterilitu a rozdelí sa do fiol na lyofilizáciu. Každá fiola obsahuje jednotkovú dávku (100 až 500 mg, výhodne 250 mg) alebo niekoľko dávok sulfónamidovej soli. Lyofilizovaný prášok môže byť skladovaný za vhodných podmienok, ako napríklad pri teplote 4 °C až teplote miestnosti. Spôsob je bližšie objasnený v príkladoch uskutočnenia.

Rekonštitúcia lyofilizovaného prášku vodou pre injekciu poskytuje prostriedok na použitie pri parenterálnom podaní sodných solí sulfónamidov. K rekonštitúcii sa pridá približne 1 až 50 mg, výhodne 3 až 35, výhodnejšie približne 9 až 30 na ml sterilnej vody alebo iného vhodného nosiča. Presné množstvo závisí od ošetrovaných príznakov a od zvolenej zlúčeniny. Také množstvo sa môže stanoviť empiricky.

V jednom uskutočnení obsahujú prostriedky lyofilizovanú pevnú látku obsahujúcu ako aspoň jednu soľ natriumhydrogenfosfátovú alebo sodnú soľ, výhodne sodnú soľ aspoň jednej zlúčeniny sulfónamidu všeobecného vzorca I a tiež obsahujú aspoň jednu nasledujúcu zložku:

pufor, ako je fosforečnan sodný alebo draselný alebo citrát,

rozpúšťacie činidlo, ako je LABRASOL, DMSO,

Bis(trimetylsilyl)acetamid, etanol, propylénglykol (PG) alebo polyvinylpyrolidín (PVP),

cukor, ako je sorbitol alebo dextróza.

Vo výhodnejšom uskutočnení obsahujú formulácie jednu alebo niekoľko solí hydrogenfosfátu sodného alebo sodných, výhodne sodných solí jednej alebo niekoľkých zlúčenín sulfónamidu všeobecného vzorca I, pufor, ako je fosforečnan sodný alebo draselný, alebo citrát a cukor, ako je sorbitol alebo dextróza.

V najvýhodnejšom uskutočnení obsahujú formulácie jednu alebo niekoľko

sodných solí jednej alebo niekoľkých zlúčenín sulfónamidu všeobecného vzorca I, ako pufofosforečnan sodný a dextrózu.

4. Topické podávanie

Topické zmesi sa pripravujú ako je opísané na lokálne a systemické podávanie. Výsledné zmesi môžu byť roztoky, suspenzie a emulzie a formulujú sa ako krémy, želé, masti, emulzie, roztoky, elixíry, vodičky, suspenzie, tinktúry, pasty, peny, aerosóly, výplachy, spreje, čapíky, bandáže, kožné náplasti alebo iné formulácie vhodné na vonkajšie použitie.

Sodné soli a iné deriváty zlúčenín môžu byť formulované ako aerosóly na vonkajšie podávanie, ako je inhalácia (napríklad podľa amerických patentových spisov číslo 4 044 126, 4 414 209 a 4 364 923, ktoré opisujú aerosóly na uvoľňovanie steroidu vhodného na ošetrovanie dýchacích ťažkostí, najmä astmy). Tieto prostriedky na podávanie do dýchacieho traktu môžu byť v podobe aerosólu alebo roztoku do rozprašovača, ako mikroskopicky jemný prášok na vdychovanie, samotný alebo v kombinácii s interným nosičom ako je laktóza. V takomto prípade majú častice priemer zvyčajne menší ako 50 µm, výhodne menej ako 10 µm.

Sodné soli zlúčenín môžu byť formulované na lokálnu alebo vnútornú aplikáciu, ako je aplikácia na pokožku alebo na tkaninové membrány, ako je oko, v tvare želé, krému a roztokov a na aplikáciu do oka alebo na intracisterálnu alebo intraspínálnu aplikáciu. Vonkajšie podávanie je určené na transdermálne podávanie a tiež na podávanie do očí alebo žliaz alebo na inhalačnú terapiu. Môžu byť tiež podávané nosné roztoky samotnej účinnej látky alebo v kombinácii s inými farmaceutickými excipientami.

Tieto roztoky, najmä roztoky určené na očné použitie, môžu byť formulované ako 0,01 % až 10 % izotonické roztoky s hodnotou pH približne 5 až 7 s vhodnými solami.

5. Výrobné produkty

Deriváty, najmä soli, estery a prodrogy, výhodne sodné soli zlúčenín podľa vynálezu, môžu byť balené ako výrobné produkty obsahujúce obalový materiál, soľ, kyselinu, ester alebo prodrogu, výhodne sodnú soľ zlúčeniny podľa vynálezu, ktorá je účinná na antagonizovanie endotelínu a zmiernuje príznaky porúch

sprostredkovaných endotelínom, alebo zabraňuje väzbe endotelínového peptidu na receptor ET s IC_{50} nižšou ako približne 10 μM , vo vnútri obalového materiálu; a s etiketou vyznačujúcou, že zlúčenina alebo jej soľ sú použité na antagonizovanie účinkov endotelínu, liečenie porúch spôsobených endotelínom alebo zabraňovanie väzbe endotelínového peptidu na receptor ET.

6. Formulácie na iné cesty podávania

V závislosti od liečeného stavu sú zahrnuté i iné cesty podávania, ako je vonkajšia aplikácia použitím transdermálnych náplastí alebo rektálne podávanie.

Napríklad farmaceutické prostriedky na rektálne podávanie sú čapíky, kapsuly alebo tablety na systemický efekt. Uvádzané rektálne čapíky sú pevné telieska na zavedenie do konečníka, ktoré sa roztavia alebo zmäknú vplyvom telesnej teploty a uvoľnia jednu alebo niekoľko farmakologicky alebo terapeuticky účinných zložiek. Farmaceuticky prijateľné látky, používané v rektálnych čapíkoch, sú založené na nosičoch a činidlách, ktoré zvyšujú teplotu topenia. Príklady báz sú kakaové maslo (teobromový olej), systém glycerín/želatína, karbovosk (polyoxyetylénglykol) a vhodné zmesi monoglyceridov, diglyceridov a triglyceridov mastných kyselín. Použiť možno i zmesi príslušných báz. Činidlá zvyšujúce teplotu topenia čapíkov zahrňujú spermacet a vosk. Rektálne čapíky sa môžu vyrábať buď lisovaním alebo liatím do foriem. Zvyčajná hmotnosť čapíkov je približne 2 až 3 g.

Tablety a kapsuly na rektálne podávanie sa vyrábajú pomocou rovnakých farmaceuticky prijateľných látok a rovnakým spôsobom ako formulácie na orálne podávanie.

Vynález bližšie objasňuje, nijako však neobmedzuje, nasledujúce príklady praktického uskutočnenia, pričom sa percenta a diely mienia hmotnostne, pokiaľ nie je uvedené inak.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Metyl-2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)acetát

A. Metyl-3-amino-2,4,6-trimetylfenylacetát

Do roztoku 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilínu (príklad 14 odsek C) (5 g, 28,7 nmol) v metanole (30 ml) sa pridá koncentrovaná kyselina sírová (30 ml) za chladenia. Získaná reakčná zmes sa zahrieva pod spätným chladičom počas ôsmich hodín, nechá sa ochladiť na teplotu miestnosti a riedi sa voľou (100 ml). Z reakčnej zmesi sa oddestiloval metanol, zvyšok sa alkalizuje uhličitanom sodným a extrahuje sa etylacetátom. Organická vrstva sa spracuje a skoncentruje sa obvyklým spôsobom, čím sa získa metyl-3-amino-2,4,6-trimetylfenylacetát v podobe oleja (5,2 g, 88 % teórie).

B. Metyl 2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)acetát

Do roztoku N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-3-sulfamoyltiofén-2-karboxylovej kyseliny (1g, 3,1 mmol) v bezvodom N,N-dimetylformamide (20 ml) sa pridá 1,1'-karbonyldiimidazol (553 mg, 3,41 mmol). Keď sa ukončí vývoj plynu, pridá sa metyl-3-amino-2,4,6-trimetylfenylacetát (3,1 g, 15 mmol) a reakčná zmes sa zahrievaním udržiava na teplote 80 °C počas 24 hodín. Reakčná zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti a vyleje sa do studenej 0,5 M kyseliny chlorovodíkovej (100 ml). Získaná zrazenina sa odfiltruje a čistí sa chromatografiou HPLC, čím sa získa metyl 2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)acetát v podobe pevnej látky s teplotou topenia 75 až 78 °C (238 mg, 15 % teórie).

Príklad 2

2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)octová kyselina

Roztok metyl-2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)acetátu (100 mg, 0,195 mmol) (príklad 1) v 1N roztoku hydroxidu sodného (50 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 4 hodín, okyslí sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1,2. Získaná zrazenina sa odfiltruje a vysuší sa v lyofilizačnom zariadení, čím sa získa 2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)octová

kyselina v podobe bielej pevnej látky s teplotou topenia 110 až 113 °C (74 mg, 76 % teórie).

Príklad 3

N^2 -(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid trifluóracetát

A. 3- dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylanilín

Do zmesi tetrahydrofuránu (20 ml) a dimetylamínu (20 ml, 40 % roztok vo vode) sa pri teplote 0 °C pridá 2,4,6-trimetylbenzylchlorid (5 g, 29,64 mmol) Získaná reakčná zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti, mieša sa počas 4 hodín, tetrahydrofurán sa odparí a vodný zvyšok sa extrahuje s éterom. Organická vrstva sa spracuje a skoncentruje sa zvyčajným spôsobom, čím sa získa 2,4,6-trimetylfenyldimetylamín v kvantitatívnom výťažku. Táto zlúčenina sa nitruje a nitrozlúčenina sa redukuje, čím sa získa zodpovedajúci anilín, ako je objasnené v príklade 14.

B. N^2 -(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid trifluóracetát

N^2 -(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid trifluóracetát sa pripravuje a čistí spôsobom opísaným v príklade 1 a získa sa v podobe prášku s teplotou topenia 92 až 94 °C (výťažok 18 % teórie).

Príklad 4

N^2 -(3-metánsulfónamido-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-tiofénkarboxamid

A. 3-metánsulfónamido-2,4,6-trimetylanilín

Do roztoku 2,4,6-trimetyl-1,3-fenyléndiamín (5,82 g, 38,76 mmol) a trietylamínu (3,6 ml, 25,84 mmol) v etylacetáte (100 ml) sa pri teplote 0 °C pridá

metánsulfonylchlorid (2 ml, 25,84 mmol) po kvapkách. Získaná reakčná zmes sa mieša cez noc. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje a filtrát sa skoncentruje. Získaná pevná látka sa rekryštalizuje z metanolu, čím sa získa 3-metánsulfónamido-2,4,6-trimetylanilín (3 g, 50 % teórie).

B. N^2 -(3-metánsulfónamido-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-tiofénkarboxamid

N^2 -(3-metánsulfónamido-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-tiofénkarboxamid sa pripravuje a čistí spôsobom opísaným v príklade 1 a získa sa v podobe prášku s teplotou topenia 130 až 133 °C (výťažok 19 % teórie).

Príklad 5

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(2,4-dimetyl-6-aminokarbonylfenylaminokarbonyl)-tiofén-3-sulfónamid

A. 2-kyano-4,6-dimetylanilín

Do roztoku 2,4-dimetylanilínu (9,8 g, 80,9 mmol) v dichlórmetáne (200 ml) sa pridá pomaly pri teplote 0 °C N-brómsukcínimid (15,1 g, 84,9 mmol). Získaná reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti, mieša sa pri teplote miestnosti cez noc a premyje sa 1N roztokom hydroxidu sodného. Organická vrstva sa spracuje a skoncentruje zvyčajným spôsobom. Zvyšok sa rozpustí v N,N-dimetylformamide (120 ml) a pridá sa kyanid medný (14,5 g, 161,8 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva pod spätným chladičom počas 8 hodín, nechá sa ochladiť na teplotu miestnosti a vyleje sa do vody (1 l). Reakčná zmes sa spracuje nadbytkom etyléndiamínu a zrazenina sa odfiltruje, znova sa rozpustí v etylacetáte, roztok sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje sa, čím sa získa 2-kyano-4,6-dimetylanilín v podobe oleja (6,7 g, 55 % teórie).

B. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(2,4-dimetyl-6-aminokarbonylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(2,4-dimetyl-6-aminokarbonylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid sa pripravuje a čistí spôsobom opísaným v príklade 14.

Kyanoskupina sa hydrolyzuje na zodpovedajúcu amidoskupinu v priebehu odstraňovania chrániacej skupiny MOM. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetyl-6-aminokarbonylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid sa získa v podobe pevnej látky s teplotou topenia 40 až 43 °C (výťažok 61 % teórie).

Príklad 6

N²-(3-hydroxy-2,4,6-trimetyl)fenyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-2-tiofénkarboxamid

A. 3-acetoxy-2,4,6-trimetylanilín

Do roztoku 2,4,6-trimetylphenolu (10 g, 73,5 mmol) a trietylamínu (11,1 g, 110,3 mmol) v etylacetáte (200 ml) sa pridá po kvapkách pri teplote 0 °C acetylchlorid (7,5 g, 95,6 mmol). Získaná reakčná zmes sa mieša cez noc. Reakcia sa ukončí pridaním vody a organická vrstva sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje sa zvyčajným spôsobom. Zvyšok sa nitruje spôsobom opísaným v príklade 14, odsek B a redukuje sa spôsobom opísaným v príklade 14, odsek C, pričom sa získa 3-acetoxy-2,4,6-trimetylanilín.

B. N²-(3-hydroxy-2,4,6-trimetyl)fenyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-2-tiofénkarboxamid

N²-(3-hydroxy-2,4,6-trimetyl)fenyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-2-tiofénkarboxamid sa pripravuje a čistí spôsobom opísaným v príklade 14. Acetoxyskupina sa hydrolyzuje na zodpovedajúcu hydroxylovú skupinu v priebehu odstraňovania chrániacej skupiny MOM. N²-(3-hydroxy-2,4,6-trimetyl)fenyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-2-tiofénkarboxamid sa získa v podobe pevnej látky s teplotou topenia 75 až 78 °C (výťažok 54 % teórie).

Príklad 7

3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-N²-(3-karboxy-2,4,6-trimetylphenyl)-2-tiofénkarboxamid

A. alyl-3-amino-2,4,6-trimetylbenzoát

Do roztoku 2,4,6-trimetylbenzoovej kyseliny (10 g, 61 mmol) v dimetylformamide (100 ml) sa pridá postupne uhličitan draselný (17 g, 122 mmol) a alylbromid (11 g, 91,5 mmol). Získaná reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a vleje sa do vody (približne 1 liter). Vytvorená zrazenina sa odfiltruje a premyje sa vodou, vysuší sa vo vákuu, čím sa získa alyl-2,4,6-trimetylbenzoát v podobe pevnej látky (10,2 g, 82 % teórie), ktorý sa nitruje a následne redukuje spôsobom opísaným v príklade 14 (podľa odseku B a C) za získania alyl-3-amino-2,4,6-trimetylbenzoátu.

B. 3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-N²-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-N²-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid sa pripravuje a čistí spôsobom opísaným v príklade 14. Chrániaca skupina sa z alylovej skupiny odstraňuje známym spôsobom. 3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-N²-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid sa získa v podobe pevnej látky s teplotou topenia 179 až 181 °C (výťažok 24 % teórie).

Príklad 8

3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-N²-(2-karboxy-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-N²-(2-karboxy-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid sa pripravuje a čistí spôsobom opísaným v príklade 14 s použitím 2-amino-3,4-dimetylbenzoovej kyseliny. 3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-N²-(2-karboxy-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid sa získa v podobe pevnej látky s teplotou topenia 171 až 174 °C (výťažok 66 % teórie).

Príklad 9

3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-N²-(2-fenyl-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

A. 2-amino-3,5-dimetylbifenyl

Kopuluje sa 2-bróm-4,6-dimetylanilín s fenylboritou kyselinou za podmienok, ktoré opísal Suzuki, čím sa získa 2-amino-3,5-dimetylbifenyľ (výťažok 68 % teórie).

B. 3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyľ)sulfamoyl-N²-(2-fenyl-4,6-dimetyľfenyl)-2-tiofénkarboxamid

3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyľ)sulfamoyl-N²-(2-fenyl-4,6-dimetyľfenyl)-2-tiofénkarboxamid sa pripravuje a čistí spôsobom opísaným v príklade 14. 3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyľ)sulfamoyl-N²-(2-fenyl-4,6-dimetyľfenyl)-2-tiofénkarboxamid sa získa v podobe pevnej látky s teplotou topenia 178 až 181 °C (výťažok 59 % teórie).

Príklad 10

3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyľ)sulfamoyl-N²-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetyľ)fenyl-2-tiofénkarboxamid

A. 3-Sulfamoyl-2,4,6-trimetylanilín

Do roztoku mezitylénsulfonylchloridu (5 g, 22,9 mmol) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa pri teplote 0 °C pridá hydroxid amónny (20 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 30 minút a odparí sa do sucha. Získaná pevná biela látka sa odfiltruje a nitruje sa za zníženého tlaku spôsobom podľa príkladu 14 (odsek B a C), čím sa získa 3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylanilín (výťažok 47 % teórie).

B. 3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyľ)sulfamoyl-N²-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetyľ)fenyl-2-tiofénkarboxamid

3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyľ)sulfamoyl-N²-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetyľ)fenyl-2-tiofénkarboxamid sa pripravuje a čistí spôsobom opísaným v príklade 14. 3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyľ)sulfamoyl-N²-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetyľ)fenyl-2-tiofénkarboxamid sa získa v podobe pevnej látky s teplotou topenia 214 až 217 °C (výťažok 69 % teórie).

Príklad 11

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyľ)-2-(pentametyľfenylaminokarbonyľ)tiofén-3-sulfónamid

A. Pentametylanilín

Do roztoku pentametylbenzénu (5 g, 33,8 mmol) v dichlórmétáne (250 ml) sa pri teplote 0 °C rýchlo pridá nitróniumtetrafluórborát (5 g). Reakčná zmes sa mieša počas 4 hodín, reakcia sa ukončí pridaním studenej vody. Organická vrstva sa skoncentruje a zvyšok sa redukuje (spôsobom podľa príkladu 14, odsek C), čím sa získa pentametylanilín (výťažok 52 % teórie).

B. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(pentametylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(pentametylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid sa pripravuje a čistí spôsobom podľa príkladu 14. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(pentametylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid sa získa v podobe pevnej látky s teplotou topenia 196 až 198 °C (výťažok 69 % teórie).

Príklad 12

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylphenylmethylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid

A. 2,4,6-Trimetylbenzylamín

Do roztoku 2,4,6-trimetylbenzylchloridu (5 g, 29,7 mmol) v dimetylsulfoxide (20 ml) sa pridá azid sodný (2,9 g, 44,6 mmol). Reakčná zmes sa zahrievaním udržiava na teplote 60 °C počas 3 hodín, nechá sa ochladiť na teplotu miestnosti a vleje sa do vody (200 ml). Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, rozpustí sa v mokrom tetrahydrofuráne (50 ml) a pridá sa trifenyľfosfín (15,6 g, 59,4 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva pod spätným chladičom počas 3 hodín a prchavé podiely sa odparia. Zvyšok sa pridá do 1N kyseliny chlorovodíkovej (200 ml) a pevné podiely sa odfiltrujú. Filtrát sa alkalizuje, vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a vysuší sa vo vákuu, čím sa získa 2,4,6-trimetylbenzylamín (2,7 g, 61 % teórie).

B. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylphenylmethylaminokarbonyl)tiofén-3-

sulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylmetylamínokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid sa pripravuje a čistí spôsobom podľa príkladu 14. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylmetylamínokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid sa získa v podobe pevnej látky s teplotou topenia 175 až 177 °C (výťažok 73 % teórie).

Príklad 13

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylmetylamínokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid

A. 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylbenzylamín

Do roztoku 1,3-bis(chlórmetyl-2,4,6-trimetylbenzénu (10 g, 46 mmol) v dimetylsulfoxide (30 ml) sa pridá kyanid sodný (2,25 g, 46 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, pridá sa azid sodný (4,5 g, 69 mmol). Reakčná zmes sa zahrievaním udržiava na teplote 80 °C počas 3 hodín a vleje sa do vody (300 ml). Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, čím sa získa zmes 2:1:1,5 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylbenzylazidu, 1,3-bis(kyanometyl-2,4,6-trimetylbenzénu a 1,3-bis(azidometyl-2,4,6-trimetylbenzén. Zmes sa nerozdeľuje, ale sa spracuje trifenyľfosfínom (18 g, 69 mmol) v mokrom tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa spracuje spôsobom podľa príkladu 12 (odsek A) a iba sa roztok v kyseline chlorovodíkovej alkalizuje uhličitanom draselným až do chvíle, keď sa už nepozoruje vývoj plynu. Reakčná zmes sa extrahuje dichlórmetánom a skoncentruje sa, čím sa získa iba žiadaný 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylbenzylamín (2 g, 25 % teórie).

B. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylmetylamínokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylmetylamínokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid sa pripravuje a čistí spôsobom podľa príkladu 14. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylmetylamínokarbonyl)-tiofén-3-sulfónamid sa získa v podobe pevnej látky s teplotou topenia 76 až 79 °C (výťažok 53 % teórie).

Príklad 14

N-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid, N-(sulfónamidová sodná soľ

A. 2,4,6-trimetylfenylacetonitril

Do reakčnej zmesi α -chlórizodurénu (5 g, 29,64 mmol) a kyanidu sodného (5,8 g, 118,6 mmol) sa pridá bezvodý dimetylsulfónamid (16 ml). Exotermická reakčná zmes sa mieša tak dlho až má reakčná zmes teplotu miestnosti, reakčná zmes sa zahreje na teplotu 80 °C a udržiava sa na tejto teplote počas 30 minút. Na spracovanie sa reakčná zmes vleje do vody (200 ml). Vzniknutá biela zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa, čím sa získa 2,4,6-trimetylfenylacetonitril v podobe bieleho prášku (4,5 g, 95 % teórie).

B. 3-kyanometyl-1-nitro-2,4,6-trimetylbenzén

Do suspenzie 2,4,6-trimetylfenylacetonitrilu (4,5 g) v kyseline octovej (40 ml) sa pri teplote miestnosti pridá po kvapkách 70 % kyselina dusičná (20 ml) a koncentrovaná kyselina sírová (5 ml). Hnedá reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny, vleje sa do ľadovej vody (500 ml). Produkt sa extrahuje do etylacetátu, extrakt sa premyje vodou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa, čím sa získa 3-kyanometyl-1-nitro-2,4,6-trimetylbenzén v podobe oleja (5,8 g, kvantitatívny výťažok).

C. 3-kyanometyl-2,4,6-trimeylanilín

Do roztoku 3-kyanometyl-1-nitro-2,4,6-trimetylbenzénu (5,8 g) v metanole (150 ml) sa postupne pridá chlorid amónny (6 g, v 50 ml vody) a zinkový prášok (6 g). Exotermická reakčná zmes sa intenzívne mieša tak dlho až má reakčná zmes teplotu miestnosti (2 hodiny). Na spracovanie sa surová reakčná zmes prefiltruje a filtračný koláč sa premyje metanolom. Metanolický roztok sa skoncentruje a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a 1N roztok hydroxidu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje sa, čím sa získa 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilín v podobe svetlo hnedej pevnej látky (3, 4 g, 69 % teórie).

D. 5-amino-4-chlór-3-metylizoxazol

Do roztoku 5-amino-3-metylizoxazolu (9,8 g, 100 mmol) v metylénchloride (200 ml) sa pridá N-chlórsukcínimid (14,7 g, 110 mmol) pri teplote 0 °C v priebehu 20 minút. Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti. Na spracovanie sa reakčná zmes skoncentruje a rozdelí sa medzi 1N roztok hydroxidu sodného (150 ml) a etylacetát (400 ml). Organická vrstva sa premyje 1N roztokom hydroxidu sodného, vodou a soľankou a vysuší sa síranom horečnatým. Skoncentrovaním sa získa hnedá pevná látka. Na čistenie sa produkt prezráža zo systému chloroform/hexán a rekryštalizuje sa zo systému etylacetát/hexán, čím sa získa 5-amino-4-chlór-3-metylizoxazol v podobe svetlo hnedej pevnej látky (5,5 g, 41% teórie).

E. 2-karbometoxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)]-tiofénsulfónamid

Do 60 % suspenzie hydridu sodného v minerálnom oleji (8,5 g, 0,21 mmol) v tetrahydrofuráne (100 ml) sa pri teplote -20 °C pridá roztok 5-amino-4-chlór-3-metylizoxazolu (12,4 g, 92,4 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (65 ml) v prostredí dusíka v priebehu 20 minút. Mieša sa počas 10 minút a pridá sa roztok 2-karbometoxy-3-tiofénsulfonylchloridu (22,2 g, 92,4 mmol) v tetrahydrofuráne (65 ml) pri teplote -20 °C v priebehu 15 minút. Reakčná zmes sa mieša počas 10 minút, reakcia sa ukončí pridaním vody (5 ml) pri tej istej teplote. Na spracovanie sa reakčná zmes vleje do 4 N kyseliny chlorovodíkovej a produkt sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické podiely sa premyjú vodou a zlúčenina sa extrahuje polonasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Spojené organické roztoky sa odfarbia aktivovaným uhlím, ochladia sa na teplotu 0 °C a okyslia sa 4 N kyselinou chlorovodíkovou. Produkt sa izoluje odfiltrovaním, premyje sa vodou, vysuší sa a tým sa získa 2-karbometoxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)]tiofénsulfónamid v podobe bieleho prášku (23,4 g, 75 % teórie).

F. 2-karbometoxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)-N-MOM]-tiofénsulfónamid

Do roztoku 2-karbometoxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)]tiofénsulfónamidu (3,3 g, 10,0 mmol) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa pridá diizopropyletylamín (1,9 g, 15,0

mmol) pri teplote 0 °C a potom brómmetylmetyléter (1,5 g, 12,0 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Na spracovanie sa reakčná zmes skoncentruje a rozdelí sa medzi vodu a etylacetát. Organická vrstva sa premyje vodou, soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa, čím sa získa 2-karbometoxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)-N-MOM]tiofénsulfónamid v podobe svetlo zeleného oleja (3,5 g, 90 % teórie).

G. 2-karboxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)-N-MOM]tiofénsulfónamid

2-karbometoxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)-N-MOM]tiofénsulfónamid (3,0 g, 7,8 mmol) v zmesi tetrahydrofuránu (30 ml) a 1N roztoku hydroxidu sodného (30 ml) sa mieša počas 3 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi vodou (20 ml) a extrahuje sa etylacetátom (5 ml). Vodný roztok sa okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa etylacetátom. Organický podiel sa premyje vodou, soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa, čím sa získa 2-karboxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)-N-MOM]tiofénsulfónamid (kvantitatívny výťažok).

H. 3-[N-MOM-N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karbonylchlorid

Do roztoku 2-karboxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)-N-MOM]tiofénsulfónamidu (1,5 g, 4,1 mmol) v zmesi tetrahydrofuránu (10 ml) a chloroformu (5 ml) sa pridá pyridín (1 kvapka) pri teplote 0 °C a následne 20 ml roztoku oxalylchloridu (4,5 ml, 9,0 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Na spracovanie sa reakčná zmes skoncentruje za zníženého tlaku kvôli odstráneniu všetkých prchavých podielov. Získa sa 3-[N-MOM-N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karbonylchlorid v podobe lepivého oleja, ktorý státím stuhne.

I. 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilid 3-[N-MOM-N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny

Do roztoku 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilínu (1,2 g, 6,9 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa v prostredí dusíka pridá roztok 3-[N-MOM-N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karbonylchloridu (1,3 mg, 3,3 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu

miestnosti a mieša sa počas 2 hodín. Na spracovanie sa reakčná zmes vleje do 0,05 N kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa etylacetátom. Organické podiely sa premyjú 0,05 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a polonasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a soľankou, vysušia sa síranom horečnatým a skoncentrujú sa. Čistia sa stĺpcovou chromatografiou (oxid kremičitý, systém 40 % etylacetátu/hexán), čím sa získa 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilid 3-[N-MOM-N(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny (1,3 g, 76 % teórie).

J. N-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid, N-(sulfónamid)ová sodná soľ

Roztok 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilidu 3-[N-MOM-N(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny (500 mg, 0,95 mmol) v tetrahydrofuráne (4 ml) a v koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej (2 ml) sa mieša počas 3,5 hodín pri teplote 65 až 72 °C. Na spracovanie sa reakčná zmes nechá vychladnúť a vleje sa do vody (50 ml). Produkt sa vyjme do etylacetátu. Extrakt sa premyje vodou, soľankou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa za získania oleja. Olej sa rekryštalizuje zo systému etylacetát/hexán, čím sa získa N-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid v podobe bielej pevnej látky (410 mg, 91 % teórie). Produkt (300 mg, 0,63 mmol) sa rozpustí v etylacetáte (70 ml). Roztok sa premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa za zníženého tlaku. Pridá sa metylénchlorid (10 ml) za miešania a potom éter. Vyzráža sa sodná soľ N-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid v podobe bielej pevnej látky a izoluje sa odfiltrovaním (292 mg, 92 % teórie).

^1H NMR (DMSO- d_6): 1,99 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 11,15 (s, 1H),

IR (KBr); 3445, 2977, 2258, 1602, 1417, 1292, 1132, 1090 cm^{-1}

Elementárna analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{NaO}_4\text{S}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

nájdene: C 44,68; H 3,92; N 10,18

vypočítané: C 44,73; H 4,13 ; N 10,43

Príklad 15

2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid, N-(sulfónamidová sodná soľ)

A. 3-nitro-2,4,6-trimetylbenzoová kyselina

Do suspenzie 2,4,6-trimetylbenzoovej kyseliny (4,6 g, 28 mmol) v 70 % kyseline dusičnej (85 ml) sa pri teplote miestnosti pridá po kvapkách koncentrovaná kyselina sírová (5 ml). Hnedá reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny, vleje sa do ľadovej vody (500 ml). Produkt sa extrahuje do etylacetátu, extrakt sa premyje vodou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa, čím sa získa 3-nitro-2,4,6-trimetylbenzoová kyselina v podobe žltej pevnej látky (6,7 g, 94 % teórie).

B. 1-acetoxymetyl-3-nitro-2,4,6-trimetylbenzén

Do roztoku 3-nitro-2,4,6-trimetylbenzoovej kyseliny (6 g, 31,9 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (100 ml) sa pri teplote 0 °C pridá po kvapkách 1 ml roztoku $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ v tetrahydrofuráne (63,8 ml, 63,8 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, ochladí sa na teplotu 0 °C a reakcia sa skončí pridaním vody. Produkt sa extrahuje etylacetátom, extrakt sa premyje vodou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa, čím sa získa 1-acetoxymetyl-3-nitro-2,4,6-trimetylbenzén v podobe svetlo žltého oleja (6,3 g, 89 % teórie).

C. 3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylanilín

Do roztoku 1-acetoxymetyl-3-nitro-2,4,6-trimetylbenzén (6,0 g, 25,2 mmol) v metanole (100 ml) sa postupne pridá chlorid amónny (2,7 g v 25 ml vody) a zinkový prášok (11 g). Exotermická reakčná zmes sa intenzívne mieša tak dlho až má reakčná zmes teplotu miestnosti (2 hodiny). Na spracovanie sa surová reakčná zmes prefiltruje a filtračný koláč sa premyje metanolom. Metanolícky roztok sa skoncentruje na objem 20 ml a pridá sa 1N kyselina chlorovodíková (30 ml). Nerozpustený materiál sa odfiltruje a roztok sa alkalizuje pevným hydrogenuhličitanom sodným. Semikryštalická

zrazenina sa vyjme do etylacetátu. Extrakt sa skoncentruje a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou (systém 25 % etylacetátu/hexán), čím sa získa 3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylanilín v podobe ružového oleja (3,8 g, 75 % teórie).

D. 3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylanilid 3-[N-MOM-N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny

3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylanilid 3-[N-MOM-N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny sa pripravuje rovnako ako 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilid 3-[N-MOM-N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny.

E. Sodná N-(sulfónamid)ová soľ 2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid

Do roztoku 3-acetoxymetylanilid 3-[N-MOM-N-(4-chlór-5-metylizoxazol-3-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny (400 mg, 0,90 mmol) v kyseline octovej (4 ml) sa pridá pri teplote 50 °C voda (2 ml) a 2N kyselina sírová (2 kvapky) a reakčná zmes sa mieša počas 3 hodín pri teplote 75 až 80 °C. Na spracovanie sa reakčná zmes ochladí a vlej sa do vody (20 ml). Produkt sa vyjme do etylacetátu. Extrakt sa premyje vodou, soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa, čím sa získa olej. Stĺpcovou chromatografiou (systém 10 % metanolu/metylénchlorid) následnou trituráciou sa systémom etylacetát/hexán získa olejovitý produkt, ktorý je 2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid v podobe bieleho prášku (180 mg, 49 % teórie). Tento produkt (240 mg, 0,47 mmol) sa rozpustí v etylacetáte (70 ml). Roztok sa premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa za zníženého tlaku. Pridá sa metylénchlorid (10 ml) za miešania a následne éter. Vyzráža sa sodná N-(sulfónamido)ová soľ 2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid v podobe bielej pevnej látky a izoluje sa odfiltrovaním (209 mg, 83 % teórie).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1,98 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 11,09 (s, 1H)

IR (KBr): 3447, 2963, 1730, 1602, 1497, 1417, 1261, 1133, 1089 cm^{-1}

Elementárna analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{NaO}_6\text{S}_2 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$

nájdené: C 44,94; N 4,20; N 7,12

vypočítané: C 44,96; H 4,31; N 7,44

Príklad 16

2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid

Roztok 2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid (príklad 15) (250 mg, 0,49 mmol) v bezvodom metanole (5 ml) sa ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa 25 % roztok metoxidu sodného v metanole (1,08 g, 5,0 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0 °C počas 30 minút a metanol sa odstráni. Pridá sa 1N kyselina chlorovodíková (10 ml). Zlúčenina sa vyjme do etylacetátu. Extrakt sa premyje vodou a soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa. Zvyšok a rozpustí v etylacetáte a produkt sa vyzráža pridaním hexánu. Tým sa získa 2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid v podobe bieleho prášku (205 mg, 90 % teórie).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1,99 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 10,83 (s, 1H),

IR (KBr): 3424, 2963, 1637, 1527, 1492, 1411, 1267, 1186, 1151, 1109 cm^{-1}

Elementárna analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}_2$

Nájdené: C 48,50; H 4,10; N 8,63

Vypočítané: C 48,56; H 4,29; N 8,94

Príklad 17

Sodná soľ N-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetyl)anilid 3-(4-chlór-5-metylizoxazolyl-3-aminosulfonyl)tiofén-2-karboxylovej kyseliny

A. 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilín

3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilín sa pripravuje a čistí spôsobom podľa príkladu 14.

B. 3-amino-4-chlór-5-metylizoxazol

Do roztoku 3-amino-5-metylizoxazolu (9,8 g, 100 mmol) v metylénchloride (200 ml) sa pridá N-chlórsukcínimid (14,6 g, 110 mmol) pri teplote 0 °C v priebehu 20 minút. Reakčná zmes sa mieša cez noc. Na spracovanie sa reakčná zmes skoncentruje a rozdelí sa medzi 1N roztok hydroxidu sodného (150 ml) a etylacetát (400 ml). Organická vrstva sa premyje 1N roztokom hydroxidu sodného, vodou a soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa, čím sa získa hnedý olej. Na vyčistenie sa produkt prezráža zo systému chloroform/hexán, čím sa získa 3-amino-4-chlór-5-metylizoxazol v podobe svetlo hnedej pevnej látky (9,5 g, 71 % teórie).

C. 2-karboxymetyl-3-[N-(4-chlór-5-metylizoxazol-3-yl)]tiofén sulfónamid

Do roztoku 3-amino-4-chlór-5-metylizoxazolu (6,1 g, 45,4 mmol) v bezvodom pyridíne (7 ml) sa v prostredí dusíka pridá 2-karbometoxy-3-tiofénsulfonylchlorid (14,2 g, 59,0 mmol) pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a mieša sa počas 2 hodín. Na spracovanie sa reakčná zmes vleje do 1N kyseliny chlorovodíkovej a produkt sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické podiely sa premyjú 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a produkt sa extrahuje polonasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného. Spojené zásadité roztoky sa ochladia na teplotu 0 °C a okyslia sa 4 N kyselinou chlorovodíkovou. Produkt sa izoluje odfiltrovaním, premyje sa vodou, vysuší sa, čím sa získa 2-karboxymetyl-3-[N-(4-chlór-5-metylizoxazol-3-yl)]tiofénsulfónamid v podobe bieleho prášku (5,3 g, 34 % teórie).

D. 3-[N-MOM-N-(4-chlór-5-metylizoxazol-3-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karbonylchlorid

3-[N-MOM-N-(4-chlór-5-metylizoxazol-3-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karbonylchlorid sa pripravuje rovnako ako 3-[N-MOM-N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karbonylchlorid (príklad 14).

E. 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilid 3-[N-MOM-N-(4-chlór-5-metylizoxazol-3-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny

3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilid

3-[N-MOM-N-(4-chlór-5-metylizoxazol-3-

yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny sa pripravuje rovnako ako 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilid 3-[N-MOM-N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny (príklad 14).

Príklad 18

N-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetyl)anilid 3-(4-chlór-5-metylizoxazolyl-3-aminosulfonyl)-tiofén-2-karboxylovej kyseliny

N-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetyl)anilid 3-(4-chlór-5-metylizoxazolyl-3-aminosulfonyl)-tiofén-2-karboxylovej kyseliny v podobe voľnej kyseliny sa pripravuje spôsobom podľa príkladu 15.

^1H NMR (DMSO- d_6): 2,02 (s, 3H), 2,17 (m, 9H), 2,33 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 11,38 (s, 1H)

IR (KBr): 3444, 2963, 1734, 1634, 1544, 1485, 1412, 1256, 1159, 1122, cm^{-1}

Elementárna analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$

Nájdene: C 45,03; H 4,27; N 7,16

Vypočítané: C 44,96; H 4,31; N 7,44

Príklad 19

N-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetyl)anilid 3-(4-chlór-5-metylizoxazolyl-3-aminosulfonyl)tiofén-2-karboxylovej kyseliny

N-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetyl)anilid 3-(4-chlór-5-metylizoxazolyl-3-aminosulfonyl)tiofén-2-karboxylovej kyseliny v podobe voľnej kyseliny sa pripravuje spôsobom podľa príkladu 16.

^1H NMR (DMSO- d_6): 2,15 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,33 (m, 6H), 4,48 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,80 (d, 1H),

IR (KBr): 3443, 2963, 1641, 1522, 1490, 1184 cm^{-1}

Elementárna analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

nájdene: C 47,69; H 4,24; N 8,63

vypočítané: C 47,65; H 4,42; N 8,77

Príklad 20

3-kyanometyl-2,4,6-trimetyl)anilid

3-[N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-

yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny

A. 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilín

3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilín sa pripravuje a čistí spôsobom podľa príkladu 14.

B. 4-aminobenzo-1,2,7-tiadiazol

Do roztoku 4-nitrobenzo-1,2,7-tiadiazolu v zmesi dioxánu (22 ml) a etanolu (22 ml) sa pri teplote miestnosti pridá pevný chlorid cínatý a potom voda (1 ml). Reakčná zmes sa ohreje na teplotu 50 °C, mieša sa pri tejto teplote počas 10 minút, ochladí sa na teplotu miestnosti, skoncentruje sa a rozdelí sa medzi etylacetát a 1 N roztok hydroxidu sodného. Organická vrstva sa premyje 1N roztokom hydroxidu sodného vodou a soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a aktívnym uhlím. Odparením rozpúšťadla sa získa 4-aminobenzo-1,2,7-tiadiazol ako žltý prášok (3,0 g, 88 % teórie).

C. 2-karbometoxy-3-[N(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)]tiofénsulfónamid

2-karbometoxy-3-[N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)]tiofénsulfónamid sa pripravuje rovnako ako 2-karboxymetyl-3-[N-(4-chlór-5-metylizoxazol-3-yl)]tiofénsulfónamid (príklad 17).

D. 3-[N-MOM-N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)aminosulfonyl]-2-tiofénkarbonylchlorid

3-[N-MOM-N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)aminosulfonyl]-2-tiofénkarbonylchlorid sa pripravuje rovnako ako 3-[N-MOM-N-(4-chlór-5-metylizoxazol-3-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karbonylchlorid (príklad 14).

E. 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilid 3-[N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)aminosulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny

Do roztoku 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilínu (400 mg, 2,27 mmol) v tetrahydrofuráne (3 ml) sa pridá pri teplote 0 °C roztok 3-[N-MOM-N-(benzo-1,2,7-

tiadiazol-4-yl)aminosulfonyl]-2-tiofénkarbonylchlorid (442 mg, 1,08 mmol) v tetrahydrofuráne (5 ml). Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa vleje do 1N kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa etylacetátom. Extrakt sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa. Stĺpcovou chromatografiou (silikagél, systém 25 % etylacetátu/hexán) a následným prekryštalizovaním zo systému etylacetát/hexán sa získa 3-kyanometyl-2-4,6-trimetylanilid 3-[N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)amino-sulfonyl]tiofén-2-karboxylovej kyseliny v podobe bielej pevnej látky (19 mg, 3,5 % teórie).

^1H NMR (DMSO- d_6): 2,21 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 10,18 (s, 1H) 10,80 (s, 1H)

IR (KBr): 3447, 3240, 2974, 1651, 1529, 1458, 1271, 1187, 1145 cm^{-1}

Príklad 21

Sodná sol' N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[(3,4,-dimetyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl]2-tiofénkarboxamidu

A. 5-[N-(2-karbometytienyl-3-sulfonyl)amino]-3,4-dimetylizoxazol

Do roztoku 5-amino-3,4-dimetylizoxazolu (2,0 g, 17,83 mmol) v dichlórmetáne (60 ml) sa pridá trietylamín (5,5 ml, 39,24 mmol) a 4-dimetylamínopyridín (0,2 g, 0,89 mmol), reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0 °C. Pridá sa 2-(metoxykarbonyl)tiofén-sulfonylchlorid (9,44 g, 32,22 mmol). Získaná zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc a zmieša sa s vodou (60 ml). Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 30 ml). Extrakty sa spoja, premyjú sa vodou (60 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (60 ml), vysušia sa síranom horečnatým skoncentrujú sa. Získa sa 5-[N,N-bis-(2-karbometytienyl-3-sulfonyl)amino]-3,4-dimetylizoxazol (10,02 g, viac ako 100 % teórie) v podobe hnedého oleja. Tento surový produkt (10,02 g, 19,25 mmol) sa rozpusti v bezvodom metanole (64 ml). Pridá sa hydroxid draselný (1,1 g, 19,25 mmol) pri teplote 0 °C a mieša sa pri teplote 0 °C počas 15 minút. Reakčná zmes sa okyslí na hodnotu pH 2 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje sa etylacetátom (3 x 100 ml), premyje sa vodou (250 ml) a nasýteným roztokom

chloridu sodného (250 ml), vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa. Zvyšok sa čistí okamžitou chromatografiou (oxid kremičitý, systém hexán/etylacetát, 3:1), čím sa získa 5-[N-(2-karbometoxytienyl-3-sulfonyl)amino]-3,4-dimetylizoxazol (5,43 g, 84 % teórie) v podobe žltého oleja.

B. 5-[N-metoxymetyl-(2-karbometoxytienyl-3-sulfonyl)amino]-3,4-dimetylizoxazol

Do roztoku 5-[N-(2-karbometoxytienyl-3-sulfonyl)amino]-3,4-dimetylizoxazolu (5,43 g, 17,16 mmol) v dichlórmétáne (50 ml) sa pri teplote 0 °C pridá N,N-diizopropyletylamín (9 ml, 51,49 mmol) a následne brómmetylmetyléter (1,5 ml, 18,88 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 15 minút, reakcia sa ukončí pridaním nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje dichlórmétánom (2 x 25 ml). Extrakty sa spoja, premyjú sa vodou (50 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (50 ml), vysušia sa síranom horečnatým a skoncentrujú sa. Zvyšok sa čistí okamžitou chromatografiou (oxid kremičitý, systém hexán/etylacetát 6:1, potom 3:1). Získa sa 5-[N-metoxymetyl-(2-karbometoxytienyl-3-sulfonyl)amino]-3,4-dimetylizoxazol (5,71 g, 92 % teórie) v podobe žltého oleja.

C. 5-[N-metoxymetyl-(2-karboxytienyl-3-sulfonyl)amino]-3,4-dimetylizoxazol

Do roztoku 5-[N-metoxymetyl-(2-karboxytienyl-3-sulfonyl)amino]-3,4-dimetylizoxazolu (5,71 g, 15,84 mmol) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pridá roztok hydroxidu sodného (0,95 g, 23,77 mmol) vo vode (15 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Reakčná zmes sa okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 3 za chladenia na teplotu 0°C a extrahuje sa etylacetátom (3 x 50 ml). Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného (100 ml), vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa. Získa sa 5-[N-metoxymetyl-(2-karboxytienyl-3-sulfonyl)amino]-3,4-dimetylizoxazol (3,50 g, 64 % teórie) v podobe žltej pevnej látky.

D. 3-[N-3,4-dimetylizoxazol-5-yl)N-metoxymetylaminosulfonyl]-2-tiofénkarbonylchlorid

Do roztoku 5-[N-metoxymetyl-(2-karboxytienyl-3-sulfonyl)amino]-3,4-dimetylizoxazolu (3,49 g, 10,08 mmol) v dichlórmétáne (20 ml) sa pridá pri teplote 0 °C

pyridín (tri kvapky) a následne oxalylchlorid (11 ml, 22,17 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc a odparí sa do sucha, čím sa získa 3-[N-3,4-dimetylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetylaminosulfonyl]-2-tiofénkarbonylchlorid (4,01 g, viac ako 100 % teórie) v podobe žltého oleja

E. N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[N-(3,4-dimetylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetylaminosulfonyl]-2-tiofénkarboxamid

Do roztoku 3-[N-3,4-dimetylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetylaminosulfonyl]-2-tiofénkarbonylchloridu (0,49 g, 1,34 mmol) v dichlórmetáne (4 ml) sa pridá pri teplote 0 °C 3-kyanometyl-2,4,6-trimetylanilín (0,24 g, 1,34 mmol). Pridá sa trietylamín (0,21 ml, 1,47 mmol) a 4-dimetylaminopyridín (16 mg 0,13 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín a zmieša sa s vodou (10 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 5 ml). Extrakty sa spoja, premyjú sa vodou (10 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a skoncentrujú sa. Zvyšok sa čistí okamžitou chromatografiou (oxid kremičitý, systém hexán/etylacetát 3:1, nakoniec 1:1). Získa sa N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[N-(3,4-dimetylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetylaminosulfonyl]-2-tiofénkarboxamid (0,28 g, 41 % teórie) v podobe žltého oleja.

F. Sodná soľ N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-sulfamoyl]-2-tiofénkarboxamidu

Do roztoku N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[N-(3,4-dimetylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetylaminosulfonyl]-2-tiofénkarboxamidu (2,29 g, 4,56 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (5 ml). Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 65 °C, udržiava sa 2 hodiny na tejto teplote, nechá sa vychladnúť na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa vleje do vody (100 ml), extrahuje sa etylacetátom (3 x 100 ml), premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného (150 ml), vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa. Zvyšok sa čistí reverznou fázovou chromatografiou HPLC (systém 20 až 80 % acetonitrilu vo vode) Acetonitril sa odstráni vo vákuu. Vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (3 x 100 ml). Extrakty sa spoja, premyjú sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (3 x 200 ml). Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného (200 ml),

vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa. Zvyšok a čistí reverznou fázovou chromatografiou HPLC (systém 20 až 80 % acetonitrilu vo vode). Acetonitril sa odstráni vo vákuu. Vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (3 x 100 ml). Extrakty sa spoja, premyjú sa nasýteným roztokom chloridu sodného (200 ml), nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (3 x 200 ml). Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného (200 ml), vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa. Zvyšok sa rozpustí vo vode (300 ml) a lyofilizuje sa, čím sa získa sodná soľ N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-sulfamoyl]-2-tiofénkarboxamidu (0,45 g, 21 % teórie) v podobe bieleho prášku s teplotou topenia 153 až 173 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7,69 (d, $J=4,76$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=5,16$ Hz, 1H) 7,02 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,55 (s, 3H) ppm

IR (KBr): 3449, 2249, 1623, 1421, 1121 cm^{-1}

Príklad 22

N^2 -(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl]-2-tiofénkarboxamid a N^2 -(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl]-2-tiofénkarboxamid

A. N^2 -(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[N-(3,4-dimetylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetylaminosulfonyl]-2-tiofénkarboxamid

Do roztoku 3-[N-(3,4-dimetylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetylaminosulfonyl]-2-tiofénkarbonylchloridu (1,1 g, 2,97 mmol) v dichlórmétáne (9 ml) sa pridá 3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylanilín (0,6 g, 2,97 mmol) pri teplote 0 °C. Pridá sa trietylamin (0,46 ml, 3,26 mmol) a 4-dimetylaminopyridín (36 mg, 0,30 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc a mieša sa s vodou (10 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmétánom (2 x 10 ml). Extrakty sa spoja, premyjú sa vodou (20 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (20 ml), vysušia sa síranom horečnatým a skoncentrujú sa. Zvyšok sa čistí okamžitou chromatografiou (oxid kremičitý, systém hexán/etylacetát 2:1). Získa sa N^2 -(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[N-(3,4-dimetylizoxazol-5-yl)-N-

metoxymetylaminosulfonyl-2-tiofénkarboxamid (0,79 g, 50 % teórie) v podobe žltého oleja.

B. N^2 -(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)sulfamoyl]-2-tiofénkarboxamid a N^2 -(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)sulfamoyl]-2-tiofénkarboxamid

Do roztoku N^2 -(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[N-(3,4-dimetylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetylaminosulfonyl-2-tiofénkarboxamidu (0,78 g, 1,46 mmol) v kyseline octovej (7 ml) a vo vode (3 ml) sa pridá 2N kyselina sírová (3 kvapky). Reakčná zmes sa zahrievaním udržiava na teplote 80 °C počas 4 hodín a nechá sa ochladiť na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa vleje do ľadovej vody (50 ml), extrahuje sa etylacetátom (3 x 50 ml), premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného (50 ml), vysuší sa (síranom horečnatým) a skoncentruje sa. Zvyšok sa čistí reverznou fázovou chromatografiou HPLC (systém 20 až 80 % acetonitrilu vo vode). Získa sa N^2 -(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)sulfamoyl]-2-tiofénkarboxamid (0,2 mg, 28 % teórie) v podobe bieleho prášku s teplotou topenia 75 až 77 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7,85 (d, $J=5,12$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=5,12$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,65 (s, 3H) ppm

IR (KBr): 3458, 1738, 1646, 1356, 1181 cm^{-1}

Ďalej sa získa N^2 -(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-[(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)sulfamoyl]-2-tiofénkarboxamid (45 mg, 6,9 % teórie) v pomere obidvoch produktov 4:1 v podobe bieleho prášku s teplotou topenia 100 až 115 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7,84 (s, $J=5,12$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=5,16$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,65 (s, 3H) ppm

IR (KBr): 3439, 1651, 1341, 1181 cm^{-1}

Príklad 23

Farmaceutický prostriedok obsahujúci sodnú soľ sulfónamidu

A. Farmaceutický prostriedok obsahujúci sodnú soľ sulfónamidu na intravenózne podávanie.

Pripraví sa fosfátový pufr pridaním 3200 ml sterilnej vody na injektovanie, USP, do 4-litrového odmerného valca. Do sterilnej vody sa pridá dibázický heptahydrát fosforečnanu sodného, USP (21,44 g) a zmes sa mieša päť minút až do rozpustenia pevnej látky. Pridá sa monobázický fosforečnan sodný USP (11,04 g) a zmes sa mieša do rozpustenia pevnej látky. Roztok sa zriedi na objem 4,0 l a zamieša sa. Pridá sa 3000 g fosforečnanu sodného ako pufru do nádoby s objemom 8 l. Pridá sa dextróza USP (200,0 g) a zmes sa zahreje vo vodnom kúpeli na teplotu 30 až 35 °C a mieša sa až do úplného rozpustenia. Pridá sa sodná sulfónamidová soľ (100,0 g) za účinného miešania. Zmes sa mieša najmenej 10 minút alebo do vytvorenia roztoku. Akonáhle sa sodná soľ rozpustí, odstráni sa roztok z vodného kúpeľa. Roztok sa zriedi na 4000 g fosforečnanu sodného ako pufrom a mieša sa 5 minút. Tento roztok sa sterilne prefiltruje na sterilnom filtri 0,22 µm pre-size Durapore Milipak 200. Prefiltrovaný roztok sa plní do sterilných fiol a lyofilizuje sa za štandardných podmienok. Fioly sa uzavrú. Lyofilizovaný produkt sa potom rekonštituuje buď 9,4 ml alebo 19,4 ml vody na injektáž na získanie konečnej koncentrácie 25 mg/ml alebo 12,5 mg/ml.

B. Farmaceutický prostriedok sodných solí sulfónamidu na orálne podávanie

Tento farmaceutický prostriedok sa môže pripravovať spôsobom známym pracovníkom v odbore (Ansel a kol. Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 14. vydanie, 1985, Lee & Febiger). Všeobecne sa môžu tablety pripravovať granuláciou prísad na mokrej alebo suchej ceste s následným lisovaním. Alternatívne môžu byť kombinované prísady upravené na tablety priamym lisovaním. Na prípravu kapsúl sa zmiešaná sulfónamidová sodná soľ, excipient (rozpušťač), spojivo, dezintegračné činidlo a mazadlo plní priamo do kapsľových obalov. Optimálne množstvo účinných a inertných zložiek v týchto formuláciách môže byť stanovené empiricky alebo spôsobmi, ktoré sú známe pracovníkom v odbore. Všeobecne je množstvo účinnej zložky (sodnej sulfónamidovej soli) postačujúce na zaistenie terapeuticky účinnej dávky účinnej látky. Terapeuticky účinná dávka môže byť stanovená empiricky testovaním zlúčenín v systémoch *in vitro* a *in vivo* (americký patentový spis číslo 5 114 918, Ishikawa a kol.; európsky patentový spis EP A1 0 436 189 BANYU

PHARMACEUTICAL CO., LTD (7. októbra 1991); Borges a kol., Eur. J. Pharm, 165, str. 223 až 230, 1989; Filep a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, str. 171 až 176, 1991) a potom extrapoláciou dávok pre ľudí.

Príklad 24

Testy na identifikáciu zlúčenín, ktoré vykazujú antagonistický a/alebo agonistický účinok endotelínu.

Zlúčeniny, ktoré sú potenciálnymi antagonistami endotelínu, sa identifikujú testovaním ich schopnosti konkurovať izotopom ^{125}I označeným ET-1 k väzbe na ľudské receptory ET_A alebo ET_B obsadené na izolovaných bunkových membránach. Účinnosť testovanej zlúčeniny ako antagonistu alebo agonistu odozvy biologického tkaniva na endotelín môže byť tiež posúdená meraním účinku endotelínom vyvolanej kontrakcie izolovaných torakálnych aortálnych krysích krúžkov. Schopnosť zlúčenín pôsobiť ako antagonista alebo agonista na receptory ET_B môže byť posúdená testovaním schopnosti zlúčenín zabraňovať endotelínom-1 vyvolanému prostacyklickému uvoľňovaniu z kultivovaných hovädzích aortových endoteliálnych buniek.

A. Inhibícia väzby endotelínu - Vázbový test # 1: inhibícia väzby na receptor ET_A

Bunky TE 671 (ATTC Accesion č. HTB 139) expresujú receptory ET_A . Tieto bunky sa pestujú až do splynutia v bankách T-175. Bunky z niekoľkých baniek sa zhromaždia zoškrabaním, spoja sa a odstreďujú sa 10 minút pri 190 x g. Bunky sa rozsuspendujú v sol'anke pufovej fosforečnanom (PBS) obsahujúcom 10 mM EDTA pomocou homogenizátora Tenbroeck. Suspenzia sa odstredí 15 minút pri teplote 4 °C pri 57 800 x g, peleta sa rozsuspenduje v 5 ml pufru A (5 mM HEPES, pH 7,4 obsahujúcom aprotinín (100 KIU/ml) potom sa zmrazí a jedenkrát sa nechá roztopiť. Pridá sa 5 ml pufru B (5 mM pufo HEPES, pH 7,4 obsahujúci 10 mM MnCl_2 a 0,001 % deoxyribonukleázy typu 1), suspenzia sa zmieša prevracaním a potom sa inkubuje 30 minút pri teplote 37 °C. Zmes sa odstredí pri 57 800 x g, ako je vyššie uvedené, peleta sa premyje dvakrát pufrom A a potom sa resuspenduje v pufri C (30 mM pufru HEPES, pH 7,4 obsahujúci aprotinín (100 KIU/ml) na získanie konečnej koncentrácie proteínu 2 mg/ml a uskladní sa pri teplote -70 °C až do použitia.

Suspenszia membrán sa zriedi väzbovým pufrom (30 mM pufru HEPES, pH 7,4, obsahujúcom 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,5 % Bacitracínu) na koncentráciu 8 µg/50 µl. Pridá sa ¹²⁵I-endotelín-1 (3 000 cpm, 50 ml) do 50 µl alebo: (A) endotelínu-1 (pre nešpecifickú väzbu) na získanie konečnej koncentrácie 80 mM); alebo (B) väzbového pufru (k celkovej väzbe), alebo (C) testovaná zlúčenina (konečná koncentrácia 1 mM až 100 µM). Do každej dávky (A), (B) a (C) sa pridá membránová suspenszia (50 µl), obsahujúca až 8 µg membránového proteínu. Zmesi sa pretrepú a inkubujú sa pri teplote 4 °C počas 16 až 18 hodín a potom sa odstreďujú 25 minút pri teplote 4 °C pri 2 500 x g. Alternatívne sa inkubácia uskutoční pri teplote 24 °C. Pri inkubácii pri teplote 24 °C sú koncentrácie IC₅₀ dvakrát až desaťkrát vyššie, ako keď sa inkubácie uskutočňujú pri teplote 4 °C. Na toto je potrebné dbať pri porovnávaní koncentrácií IC₅₀ medzi zlúčeninami podľa vynálezu.

Supernatant obsahujúci neviazanú rádioaktivitu, sa dekantuje a peleta sa zráta čítačom Genezys multiwell gamma. Miera (D) inhibície väzby sa vypočíta podľa vzorca

$$\% D = 100 - \frac{(C) - (A)}{(B) - (A)} \times 100$$

Každý test sa uskutoční trikrát

B. Inhibícia väzby endotelínu - Väzbový test # 2: inhibícia väzby na receptor ET_B

Transfektujú sa bunky COS7 s DNA kódujúce receptor ET_B. Výsledné bunky, ktoré expresujú ľudský receptor ET_B, sa kultivujú až do splynutia v banke T-150. Membrána sa pripraví ako je vyššie opísané. Väzbový test sa uskutoční ako je vyššie uvedené za použitia membránového produktu zriedeného väzbovým pufrom na koncentráciu 1 µg/50 µl.

V podstate sa hore opísané bunky COS7, ktoré boli transfektované DNA, kódujúce receptory ET_B a expresujúce ľudský receptor ET_B, na svojom povrchu kultivujú až do splynutia v banke T-175. Bunky z niekoľkých baniek sa zhromaždia zoškrabaním, spoja sa a 10 minút sa odstreďujú pri 190 x g. Bunky sa resuspendujú vo fosfátom pufovej sol'anke (PBS) obsahujúcej 10 mM EDTA v homogenizátore Tenbroeck. Suspenszia sa odstreďuje pri teplote 4 °C 57 800 x g počas 15 minút, peleta sa resuspenduje v 5 ml pufru A (pufor 5 mM HEPES, pH 7,4 obsahujúci

aprotinín (100 KIU/ml)) a potom sa zmrazí a jedenkrát sa nechá roztopiť. Pridá sa 5 ml pufru B (pufr 5 mM HEPES, pH 7,4 obsahujúci 10 mM MnCl_2 a 0,001 % deoxyribonukleázy typu 1), suspenzia sa mieša prevrátením a potom sa inkubuje 30 minút pri teplote 37 °C. Zmes sa odstredí pri 57 800 x g ako je vyššie opísané, peleta sa premyje dvakrát pufrom A a resuspenduje sa v pufri C (pufr 30 mM HEPES, pH 7,4 obsahujúci aprotinín (100 KIU/ml)) na dosiahnutie konečnej koncentrácie proteínu 2 mg/ml.

Väzbový test sa uskutočňuje vyššie opísaným spôsobom za použitia membránového prípravku zriedeného na koncentráciu 1 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$ väzbového pufru.

C. Test aktivity proti endotelínom vyvolanej kontrakcii izolovaných krysích torakálnych aortálnych krúžkov.

Účinnosť skúšanej zlúčeniny ako antagonistu alebo agonistu odozvy biologického tkaniva na endotelín sa tiež posudzuje meraním účinku endotelínom vyvolanej kontrakcie izolovaných krysích torakálnych aortálnych krúžkov (Borges a kol., Eur. J. Pharmacol. 165, str. 223 až 230, 1989) alebo meraním schopnosti kontrahovať tkanivo, ak je pridaný samostatne.

Zlúčeniny určené na testovanie sa pripravujú v podobe zásobných 100 μM vzoriek. V prípade nutnosti rozpúšťania sa zlúčeniny najskôr rozpustia v minimálnom množstve DMSO a zriedia sa 150 mM NaCl. Pretože DMSO môže spôsobiť relaxáciu aortálneho krúžku, testujú sa kontrolné roztoky obsahujúce rôzne koncentrácie DMSO.

Excíziou sa získa časť aorty dospelých kryš, endotélium sa odškrabe opatrným odieraním a potom sa nakrája na 3 mm kruhové segmenty. Segmenty sa suspendujú s predpätím 2 g v 10 ml orgánovom kúpeli plnenom Krebs'-Henseleitovým roztokom nasýteným zmesou plynov 95 % O_2 a 5 % CO_2 (118 mM NaCl, 7,4 mM KCl, 1,2 mM MgSO_4 , 1,2 mM KH_2PO_4 , 25 mM NaHCO_3 , 2,5 mM CaCl_2 , 10 mM glukózy D).

Existuje závislosť medzi aktivitou ako antagonistu endotelínom vyvolanej kontrakcie torakálnych aortálnych krúžkov a aktivitou ako inhibítora väzby endotelínu na receptory endotelínu. pA_2 je lineárna funkcia logaritmu IC_{50} .

D. Skúška na identifikáciu zlúčenín, ktoré majú účinok ako antagonisty a/alebo agonisty voči receptorom ET_B .

1. Stimulácia uvoľňovania prostacyklínu

Pretože endotelín-1 stimuluje uvoľňovanie prostacyklínu z kultivovaných hovädzích aortálnych endoteliálnych buniek, identifikujú sa zlúčeniny, ktoré účinkujú ako antagonisty alebo agonisty, ich schopnosti inhibovať uvoľňovanie prostacyklínu vyvolané endotelínom-1 z takých endoteliálnych buniek meraním 6-keto PGF_{1sigma} v podstate spôsobom, ktorý opísal Filep a kol. (Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, str. 171 až 176, 1991). Hovädzie aortálne bunky sa získajú z hovädzej aorty spracovanej kolagenázou, naočkovanej na kultivačné doštičky a pestované v prostredí 199 doplnom teplom inaktivovaným 15 % zárodočným tel'acím sérom a L-glutamínom (2 mM), penicilínom, streptomycínom a fungizónom a subkultivovaným najmenej štyrikrát. Bunky sa naočkujú v 6-jamkových platniach v tom istom prostredí. 8 hodín pred testom, keď bunky dosiahli splynutie, sa prostredie vymení. Bunky sa potom inkubujú a) s prostredím samotným, b) s prostredím obsahujúcim endotelín-1 (10 nM), c) s testovanou zlúčeninou samotnou a d) s testovanou zlúčeninou + endotelín-1 (10 nM).

Po 15-minútovej inkubácii sa prostredie z každej jamky odstráni a koncentrácia 6-keto PGF_{1sigma} sa zmeria priamym imunotestom. Produkcia prostacyklínu sa vypočíta ako rozdiel medzi množstvom 6-keto PGF_{1sigma} uvoľneného bunkami ovplyvnenými endotelínom-1 a množstvom uvoľneným identicky spracovanými neovplyvnenými bunkami. Zlúčeniny, ktoré stimulujú uvoľňovanie 6-keto PGF_{1sigma} majú agonistické pôsobenie a zlúčeniny, ktoré inhibujú uvoľňovanie endotelín-1 6-keto PGF_{1sigma} majú antagonistické pôsobenie.

2. Inhibícia kontrakcie vyvolanej sarafotoxínom 6c

Sarafotoxín 6c je špecifickým antagonistom ET_B, ktorý spôsobuje kontrakciu prúžkov z dna krysích žalúdkov. Schopnosť testovaných zlúčenín inhibovať túto kontrakciu prúžkov z dna krysích žalúdkov vyvolanú sarafotoxínom 6c je používaná ako miera antagonistickej aktivity ET_B. Dva izolované prúžky z dna krysích žalúdkov sa natiahnu ťahom 1 g v 10 ml orgánovom kúpeli plnenom Kreb'-Henseleitovým roztokom obsahujúcim 10 μM cyklo(D-Asp-Pro-D-Val-Leu-D-Trp) (BQ-123 podľa amerického patentového spisu číslo 5 114 918, Ischikawa a kol.), 5 μM indometacínu a nasýteného plynou zmesou obsahujúcou 95 % kyslíka a 5 % oxidu uhličitého. Zmeny napätia sa merajú izometricky a zaznamenávajú sa použitím Grass Polygraphu

spojeného so silovým prevodníkom. Sarafotoxín 6c sa pridáva kumulatívne na jeden prúžok, zatiaľ čo druhý prúžok je predbežne 15 minút inkubovaný s testovanou zlúčeninou pred pridaním kumulatívnych dávok sarafotoxínu 6c. Skúšajú sa účinky testovaných zlúčenín na krivku odozvy na koncentráciu pre sarafotoxín 6c.

E. Hypertenzný krysí model deoxykortikosterónacetátu (DOCA) na hodnotenie účinku vybraných zlúčenín *in vivo*.

Vybrané zlúčeniny podľa vynálezu sa testujú z hľadiska svojho účinku v hypertenznom krysom modeli soli deoxykortikosterónacetátu (DOCA). Na uskutočňovanie týchto testov sa pripravujú silastické implantáty elastoméru MDX4-4210, obsahujúce 47 mg (DOCA) spôsobom, ktorý opísal Ommsbee a kol. (J. Pharm. Sci. 62, str. 255 až 257, 1973). Pri tomto teste sa v podstate DOCA začlení do implantátu silikónového kaučuku na trvalé uvoľňovanie. Na prípravu implantátu sa začlení DOCA do nepolymerizovaného silikónového kaučuku, pridá sa katalyzátor a zmes sa odleje do polvalcového tvaru.

Krasy Dawley (staré 7 až 8 týždňov) sa jednostranne zbavia obličky pod ketamínovou anestéziou a na ľavú zadnú končatinu zvieraťa sa umiestni implantát DOCA. Krasy sa nechajú tri týždne zotaviť. V priebehu zotavovania majú voľný prístup k normálnej krysej potrave a miesto pitnej vody je im poskytnutý 0,9 % roztok chloridu sodného. V priebehu 3 týždňov sa u nich vytvorí hypertenzia.

Všetky zvieratá sa použijú na test medzi 21. a 30. dňom po chirurgickom zákroku. Stredný arteriálny tlak krvi u týchto zvierat je 165 až 200 mm Hg (21994,5 až 26660 Pa).

V deň pokusu sa zavedú pod krátkodobou anestéziou katétre do pravej stehennej artérie na meranie krvného tlaku a do pravej stehennej žily na podávanie vybranej zlúčeniny. Zvieratá sa umiestnia do klietky a nechajú sa zotaviť najmenej 60 minút alebo dovtedy kým sa nezaznamená ustálený krvný tlak. Vtedy sa podá vybraná zlúčenina alebo kontrolný nosič buď intravenózne ako 60-minútová infúzia alebo orálne žalúdočnou sondou. Krvný tlak sa meria priebežne počas ďalších 10 hodín.

F. Účinok intravenózneho podávania na odozvy tlaku bdejúcich, autonómne blokovaných kryš; model na posudzovanie účinku vybraných zlúčenín.

Krasy Dawley (250 až 450 g) sa uspia (Brevital 50 mg/kg IP) a zavedú sa kanyly do stehennej artérie na meranie arteriálneho krvného tlaku (MAP) a do stehennej žily

na intravenózne podávanie drogy. Zvieratá sa umiestnia do kletky a nechajú sa prebrať z anestézie. Po 30 minútach sa podá autonómna blokáda (atropinmetylnitrát, 3 mg/kg, IV, nasledovaný propanolom, 2 mg/kg IV). O hodinu neskôr zvieratá dostanú bolus injekciu nosiča (0,5 ml) nasledovanou po 30 minútach intravenóznym bolus podaním ET-1 (kontrola $\mu\text{g/kg}$). Po zotavení z tohto stavu sa podá testovaná zlúčenina intravenóznym bolus podaním (0,5 ml) a potom znovu ET-1 30 minút neskôr. Výsledky sa vyjadrujú v percente inhibície tlakovej odozvy vyvolanej ET-1 po podaní testovanej zlúčeniny v porovnaní s tlakovou odozvou vyvolanou kontrolným ET-1. V niektorých prípadoch sa tretia dávka ET-1 podá 90 minút po podaní testovanej zlúčeniny.

G. Výsledky

1. *In vitro*

Zmeria sa IC_{50} pre každú zlúčeninu podľa vyššie opísaných príkladov pre receptory ET_A a ET_B . Takmer všetky zlúčeniny majú IC_{50} nižšie ako 10 μM pre jeden alebo oba receptory ET_A a ET_B . Mnohé zlúčeniny majú IC_{50} nižšie ako približne 10 μM , iné majú IC_{50} nižšie ako približne 1 μM a niekoľko zlúčenín má IC_{50} nižšie ako približne 0,1 μM . Rad zlúčenín má IC_{50} pre receptor ET_A podstatne nižší (desaťnásobne, stonásobne alebo viacnásobne) ako pre receptor ET_B a sú teda selektívne pre receptory ET_A . Iné zlúčeniny sú ET_B selektívne.

2. *In vivo*

Vybrané zlúčeniny, ako N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid boli testované za použitia hypertenzných krýs a boli účinné na znižovanie krvného tlaku.

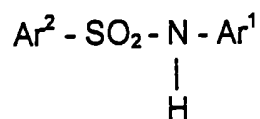
Pripomína sa, že pracovníkom v odbore sú zrejmé modifikácie v rámci rozsahu vynálezu.

Priemyselná využiteľnosť

Derivát sulfónamidu, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery na výrobu farmaceutického prostriedku na ošetrovanie porúch sprostredkovaných endotelínom, napríklad astmy, zápalových ochorení a hypertenzie.

PATENTOVÉ NÁROKY

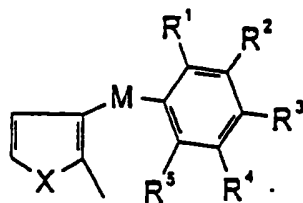
1. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A



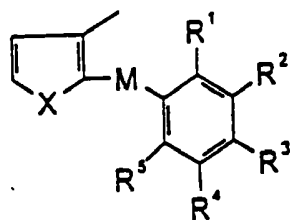
jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery, pričom znamená:

Ar^1 monocyklickú alebo polycyklickú aryllovú alebo heteroaryllovú skupinu substituovanú prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami, volenými na sebe nezávisle zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, skupinu $-\text{NH}_2$, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkylkarbonylovú, formylovú, aryllovú, heteroaryllovú, alkoxyalkylovú, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu arylkarbonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, halogénaryllovú a karbonylovú, pričom sú aryllové a alkylové podiely prípadne substituované ktoroukoľvek zo skupín vyššie uvedených ako substituenty a majú priame alebo rozvetvené reťazce s až 12 atómami uhlíka,

Ar^2 znamená skupinu všeobecného vzorca



alebo

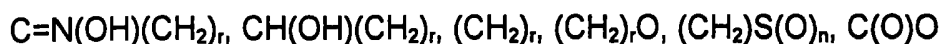
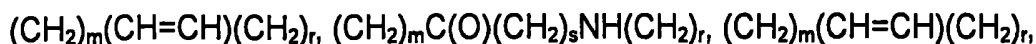


kde znamená

M $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_m(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_r$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_s\text{NH}(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_m(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_r$, $\text{C}=\text{N}(\text{OH})(\text{CH}_2)_r$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})(\text{CH}=\text{CH})_s\text{NH}(\text{CH}_2)_r$, $\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_r$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r$,
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{O}$, $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_n$

kde znamená n 0 až 2, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, kde m, s, r znamená na sebe nezávisle 0 až 6, výhodne 0 až 3, pričom M výhodne znamená

$(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_r$,



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ a R^5 sú na sebe nezávisle volené zo súboru zahrňujúceho skupiny i) alebo ii) pričom znamená

i) $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ a R^5 na sebe nezávisle atóm vodíka, hydroxylovú skupinu, skupinu $\text{NHR}^{38\text{DC}}$, $\text{CONR}^{38\text{R}^{39}}$, nitroskupinu, kyanoskupinu, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aralkylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxykupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, alkenyltioskupinu, alkenylaminoskupinu, alkenyloxyskupinu, skupinu alkenylsulfinylovú, alkenylsulfonylovú, alkoxykarbonylovú, arylaminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú, aminokarbonylovú, (alkylaminokarbonyl)alkylovú, acetoxyskupinu, skupinu hydroxylovú, karboxylovú, karboxyalkylovú, karboxyalkenylovú, alkylsulfonylaminoalkylovú, kyanoalkylovú, acetylovú, acetoxalkylovú, hydroxyalkylovú, alkyloxyalkoxyskupinu, skupinu hydroxyalkylovú, (acetox)alkoxyskupinu, (hydroxy)alkoxyskupinu, skupinu formylovú, sulfonylovú, chloridovú, aminokyselinovú, hexózovú, O-glykozidovú, ribózovú, nižšiu alkylovú, kyanoskupinu, skupinu $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_x$, skupinu $-(\text{CH}_2)_x$, skupinu $-(\text{CH}_2)_x\text{N}$ -nižšiu alkylovú, $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, D-, L- alebo racemickú aminokyselinovú, primárnu alebo sekundárnu amidovú, O-glykozidovú, hexózovú alebo ribózovú, skupinu $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NH}_2$, hydroxyskupinu, alkoxykupinu, skupinu alkoxykarbonylovú, acetoxalkylovú, skupinu $-(\text{CH}_2)_x\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_x\text{COOH}-$, CO_2 -nižšiu alkylovú skupinu, kyanoskupinu, heteroarylovú skupinu, skupinu $-\text{COC}(\text{O})(\text{CH}_2)_x\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{CH}_3)_2$, skupinu sulfonylchloridovú, skupinu $\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{50}$, skupinu alkylarylovú, alkylheteroarylovú, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{50}$, $-(\text{CH}_2)_x\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{N}(\text{H})\text{M}$ alebo

ii) aspoň dva zo symbolov $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ a R^5 , ktoré sú substituentami susediacich atómov uhlíkov kruhu, vytvárajú spolu alkyléndioxyskupinu, alkyléntioxyoxyskupinu, alebo alkylénditioxyskupinu, ktoré sú prípadne substituované náhradou aspoň jedného atómu vodíka atómom halogénu, nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou, alebo halogén nižšou alkylskupinou, a ostatné symboly $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ a R^5 ktoré majú význam uvedený v odseku i), a

aspoň štyri zo symbolov $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ a R^5 neznamenajú atóm vodíka, pričom platí

a) pokiaľ znamená R^1 a R^3 alkylovú skupinu a R^5 skupinu R^{20} , ktorá je volená zo súboru zahrňujúceho skupinu arylovú, heteroarylovú, heterocyklickú, hydroxylovú,

kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , SH, $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2 a D, L alebo racemickú aminokyselinovú skupinu, ribózovú alebo hexózovú skupinu, skupinu O-glykozidovú, sulfonylchloridovú, skupinu $-(CH_2)_xOH$, NHOH, $NR^{12}R^{16}$, nitroskupinu, N_3 , skupinu OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ a $CONR^{12}R^{16}$, potom R^2 a R^4 môžu znamenať atóm vodíka alebo

b) pokiaľ znamená M skupinu $-CONHC(R^{12})(R^{16})-$ potom všetky symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 môžu znamenať atóm vodíka

c) pokiaľ znamená M skupinu $-CONHR^6-$, Ar^1 neznamená izoxazolylovú skupinu, R^1 znamená alkylovú skupinu a R^3 a R^4 vytvárajú alkyléndioxyskupinu, potom R^2 a R^5 môžu znamenať atóm vodíka,

R^{38} a R^{39} znamenajú na seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, halogénalkylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, arylalkylovú, arylalkoxyskupinu, alkoxyskupinu, aryloxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú a cykloalkinylovú, výhodne však atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxyskupinu a nižšiu halogénalkylovú skupinu,

R^6 znamená atóm vodíka, prípadne substituovanú nižšiu alkylovú alebo arylovú skupinu, výhodne atóm vodíka, prípadne substituovanú nižšiu alkylovú skupinu, predovšetkým však atóm vodíka, metylovú skupinu alebo karboxymetylovú skupinu,

X znamená atóm síry, atóm kyslíka alebo skupinu NR^{11} , kde skupina R^{11} má až približne 30 atómov uhlíka a je volená zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{15}$ a $S(O)_nR^{15}$, kde znamená n 0 až 2,

R^{15} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú.

R^{11} a R^{15} znamená na seba nezávisle, prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami substituovanú skupinu Z,

Z znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxyskupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aminokyselinovú, primárnu alebo sekundárnu amidovú, skupinu O-glykozidovú, hexózovú, ribózovú, alkylarylovú, alkylheteroarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , OCO_2R^{16} , SH, $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, NHOH,

$\text{NR}^{12}\text{R}^{16}$, nitroskupinu, N_3 , skupinu OR^{16} , $\text{R}^{12}\text{NCOR}^{16}$ a $\text{CONR}^{12}\text{R}^{16}$, kde znamená R^{16} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, chloridovú, skupinu NHR^{50} , alkylarylovú, alkylheteroarylovú alebo skupinu $-(\text{CH}_2)_x\text{OH}$, pričom znamená R^{50} atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo nižšiu alkoxyskupinu, R^{12} znamená skupinu na sebe nezávisle rovnakú ako symbol R^{11} a Z, atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ a $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{17}$, kde znamená n 0 až 2 a R^{17} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú, a R^{12} a R^{16} spolu dohromady skupinu alkenylovú, pričom sú skupiny R^{12} , R^{15} a R^{16} prípadne substituované skupinami uvedenými pre Z.

pričom však nie sú zahrnuté zlúčeniny zo súboru

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(2-hydroxyetyl)-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylphenylacetyl)tiofén-3-

sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonyl-2,4,6-trimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(2-hydroxyetyl)-2,4,6-trimetylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metyl-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxycarbonyl-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hydroxyetyl)-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyano-2,3,4-trimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metyl-2,3,4-trimetoxyphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-2,3,4-trimetoxyphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxycarbonyl-2,3,4-trimetoxyphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-2,3,4-trimetoxyphenylacetyl)tiofén-3-

sulfónamid,

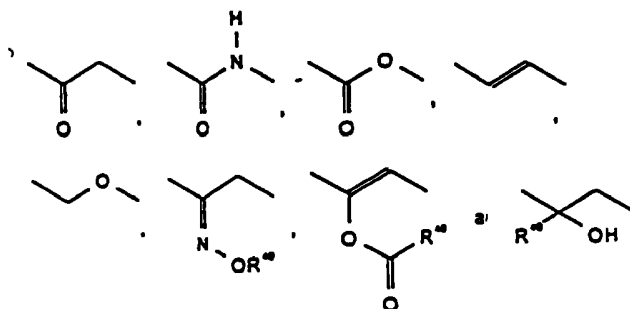
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-2,3,4-trimetoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-2,3,4-trimetoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hydroxyetyl)-2,3,4-trimetoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxycarbonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hydroxyetyl)-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyano-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,6-dimetyl-3,4-(metyléndioxy)fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxycarbonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-3,4-(metyléndioxy)-2-metylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-

- metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hidroxyetyl)-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyano-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxi-3,4-(metyléndioxy)-2-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-kyano-3,4-(metyléndioxy)-6-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-kyano-3,4-(metyléndioxy)-6-metoxifenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-6-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-6-metoxifenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxikarbonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxi-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hidroxyetyl)-3,4-(metyléndioxy)-2-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyano-3,4-(metyléndioxy)-2-

metoxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,6-dimetyl-3,4-(metyléndioxy)fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxycarbonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-karboxy-3,4-(metyléndioxy)-2-metylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metánsulfonyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyanometyl-3,4-(metyléndioxy)-2-metylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-(2-hydroxyetyl)-3,4-(metyléndioxy)-2-metylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-kyano-3,4-(metyléndioxy)-2-metylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(6-metoxy-3,4-(metyléndioxy)-2-metylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-kyano-3,4-(metyléndioxy)-6-metylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-kyano-3,4(metyléndioxy)-6-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-6-metylphenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-acetyl-3,4-(metyléndioxy)-6-metoxifenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,6-bis(kyanometyl-3,4-(metyléndioxy)fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid.

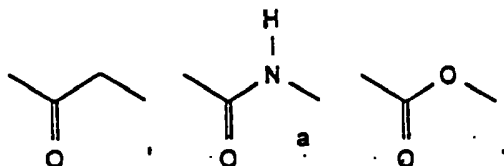
2. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1, kde znamená M skupinu vzorca



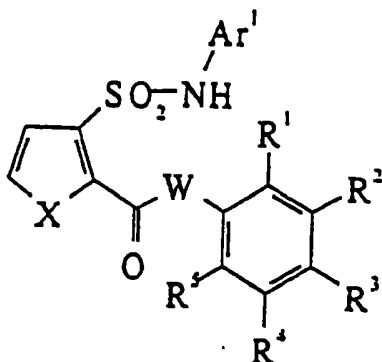
kde znamená R^{40} výhodne atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkoxy skupinu, skupinu alkoxyalkylovú, halogénalkylovú, výhodnejšie skupinu nižšiu alkylovú, nižšiu alkoxy skupinu, alebo halogén nižšiu alkylovú skupinu a ešte výhodnejšie atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu, predovšetkým skupinu metylovú alebo etylovú a najvýhodnejšie atóm vodíka.

3. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1, kde znamená M skupinu vzorca $C(O)CH_2$, $C(O)NH$, $-CH=CH-$, $CH_2CH_2C(O)(CH)_2$, alebo $CH_2CHC(O)CH_2$.

4. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1, kde znamená M skupinu vzorca

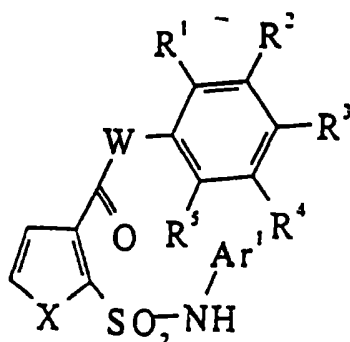


5. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca I spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1



(II)

alebo



kde znamená

Ar^1 monocyklickú alebo polycyklickú arylovú alebo heteroarylovú skupinu substituovanú prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami, volenými na sebe nezávisle zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, skupinu NH_2 , atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkylkarbonylovú, formylovú, arylovú, heteroarylovú, alkoxyalkylovú, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu arylkarbonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, halogénarylovú a karbonylovú, pričom sú arylové a alkylové podiely prípadne substituovane ktoroukoľvek zo skupín vyššie uvedených ako substituenty a majú priame alebo rozvetvené reťazce s až 12 atómami uhlíka,

X znamená atóm síry, atóm kyslíka alebo skupinu NH, výhodne atóm síry,

R^{15} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú,

R^{11} a R^{15} znamená na sebe nezávisle prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami substituovanú skupinu Z,

Z znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxyskupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aminokyselinovú, primárnu alebo sekundárnu amidovú, skupinu O-glykozidovú, hexózovú, ribózovú, alkylarylovú, alkylheteroarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , OCO_2R^{16} , SH, $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, NHOH, $NR^{12}R^{16}$, nitroskupinu, N_3 , skupinu OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ a $CONR^{12}R^{16}$,

R^{16} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, chloridovú, skupinu NHR^{50} , alkylarylovú, alkylheteroarylovú alebo skupinu, $-(CH_2)_xOH$,

R^{50} znamená atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo nižšiu alkoxyskupinu

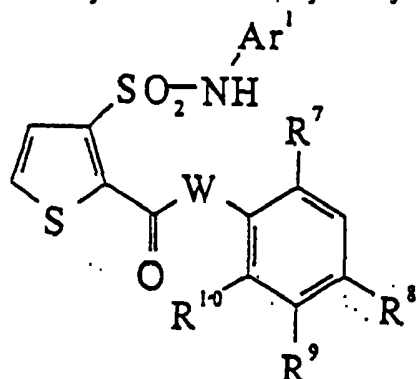
R^{12} znamená skupinu na sebe nezávisle rovnakú ako symbol R^{11} a Z, atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{17}$ a $S(O)_nR^{17}$, kde znamená n 0 až 2 a

R^{17} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú a

R^{12} a R^{16} znamenajú spolu dohromady skupinu alkenylovú, pričom sú skupiny R^{11} , R^{12} , R^{15} a R^{16} prípadne substituované skupinami uvedenými pre Z,

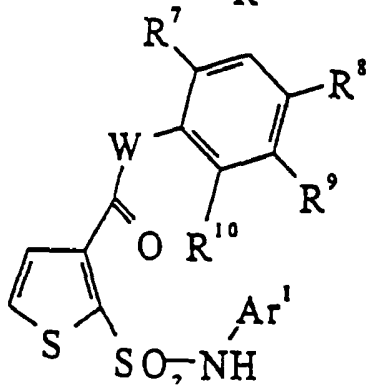
W znamená skupinu $=C(\text{halogén})_2$, $-(CH_2)_x-$, $=N(\text{nižší alkyl})$, $-C(O)-$, $=C(\text{nižší alkyl})_2$, $-NH-$, $=NCOR^{16}$, $-NHC(R^{12})(R^{16})-$, $=NCO_2R^{16}$, $-CH_2-$ alebo $=CHR^6$ a x vždy 0 až 3.

6. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1,



(II)

alebo



kde znamená

Ar^1 znamená monocyklickú alebo polycyklickú arylovú alebo heteroarylovú skupinu substituovanú prípadne jedným alebo niekoľkými substituentami, volenými na sebe nezávisle zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, skupinu NH_2 , atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkylkarbonylovú, formylovú, arylovú,

heteroarylovú, alkoxyalkylovú, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu arylkarbonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, halogénarylovú a karbonylovú, pričom sú arylové a alkylové podiely prípadne substituované ktoroukoľvek zo skupín vyššie uvedených ako substituenty a majú priame alebo rozvetvené reťazce s až 12 atómami uhlíka,

R^7 znamená R^1 , R^8 znamená R^3 , R^9 znamená R^4 a R^{10} znamená R^5 .

7. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 6, kde znamená R^7 , R^8 a R^{10} skupinu alkylovú, halogénalkylovú, polyhalogénalkylovú, alkenylovú majúcu jednu alebo dve dvojité väzby, alkinylovú majúcu jednu až tri trojité väzby, skupinu cykloalkylovú, cykloalkylalkylovú, arylovú, heteroarylovú, arylalkylovú alebo heteroarylalkylovú skupinu.

8. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 7, kde znamená R^7 , R^8 a R^{10} nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú skupinu alebo arylovú skupinu.

9. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 8, kde znamená R^7 , R^8 a R^{10} skupinu metylovú.

10. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 6, kde R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} neobsahujú kyanoskupinu a W neznamená skupinu $-CH_2-$.

11. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 6, kde znamená Ar^1 skupinu benzo-1,2,7-tiadiazol-4-ylovú, benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú, 3-metoxi-2-pyrazinylovú, 3,4-dimetyl-5-izoxazolylovú, 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú alebo 4-chlór-5-metyl-3-izoxazolylovú,

W znamená skupinu $-NH$, $=NCO_2R^{16}$ $-CH_2-$, kde znamená R^9 hydroxylovú skupinu

R^7 , R^8 a R^{10} znamená metylovú skupinu a

R^9 znamená skupinu Z prípadne substituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxykupinu, skupinu $OC(O)R^{16}$, OCO_2R^{16} , $NR^{12}R^{16}$, $S(O)_nR^{16}$ kde znamená n 0 až 2.

12. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 11, kde znamená R^9 metoxyskupinu, metoxykarbonylmetoxyskupinu, 2-(2-metoxyetoxy)etoxycetoxyskupinu, 2-hydroxyetoxyskupinu, N,N-dimetyltiokarbonyloxyskupinu, N,N-dimetyltiokarbonyloxymetylovú skupinu, dimetylaminoskupinu, pyrolidinylovú skupinu, acetoxyskupinu, hydroxyskupinu, kyanometylovú skupinu, acetoxymetylovú skupinu, hydroxymetylovú skupinu, karboxymetylovú skupinu, metánsulfonylaminoskupinu, N,N-dimetylaminometylovú skupinu, skupinu SO_2NH_2 alebo metoxykarbonylmetylovú skupinu.

13. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 11, kde R^9 neobsahuje kyanoskupinu.

14. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 11, kde R^9 znamená metoxyskupinu, metoxykarbonylmetoxyskupinu, 2-(2-metoxyetoxy)etoxycetoxyskupinu, 2-hydroxyetoxyskupinu, N,N-dimetyltiokarbonyloxyskupinu, N,N-dimetyltiokarbonyloxymetylovú skupinu, dimetylaminoskupinu, pyrolidinylovú skupinu, acetoxymetylovú skupinu, metoxykarbonylmetylovú skupinu, hydroxyskupinu alebo acetoxyskupinu.

15. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 6, vybraný zo súboru zahrňujúceho

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxy-2,4,6-trimetylphenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-pyrolidinyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-dimetyl-amino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-(N,N-dimetyl-tiokarbonyloxymetyl)-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-(N,N-dimetyl-tiokarbonyloxy)-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-(2-hydroxyetoxy)-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-(2-(2-metoxyetoxy)etoxy)acetoxi-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxi-karbonylmetoxi-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxi-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxi-karbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-hidroxi-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metánsulfonilamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-metoxi-karbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-hidroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazoly)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-2-(3-metoxikarbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hidroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-metoxikarbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-hidroxiometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-metánsulfonilamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-hidroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(benzo-1,2,7-tiadiazol-4-yl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-piraziny)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-metoxycarbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-karboxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(1-metyl-1-fenyl-1-etylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-((R)-1-fenyl-1-etylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-((S)-1-fenyl-1-etylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid, a

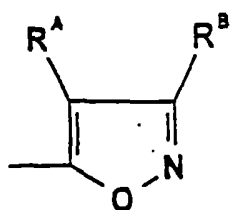
ich farmaceuticky vhodné soli, estery a kyseliny.

16. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 6, vybraný zo súboru zahrňujúceho

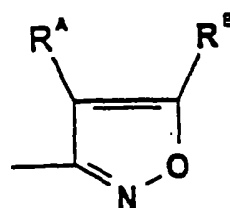
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonylmetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxykarbonylmetoxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(2-(2-metoxyetoxy)etoxy)acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(2-hydroxyetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(N,N-dimetyltiokarbonyloxy)-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-(N,N-dimetyltiokarbonyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-dimetylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-pyrolidiny-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid, a
- ich farmaceuticky vhodné soli, estery a kyseliny.

17. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1, kde znamená Ar^1 skupinu všeobecného vzorca



alebo



kde R^A a R^B znamená skupiny i), ii) alebo iii)

i) R^A a R^B znamená na sebe nezávisle atóm vodíka, aminoskupinu, nitroskupinu,

atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxykupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, alkyloxyskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu arylsulfinylovú, arylsulfonylovú, halogénalkylovú, halogénarylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, arylkarbonylovú, formylovú, prípadne substituovanú amidoskupinu, prípadne substituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový a alkinylový podiel obsahuje 1 až 14 atómov uhlíka a má priamy, rozvetvený alebo cyklický reťazec a arylový podiel obsahuje 4 až 16 atómov uhlíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu alebo pseudohalogénu,

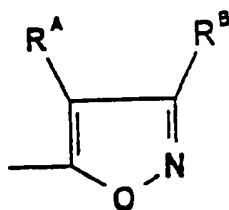
ii) R^A a R^B znamená spolu dohromady skupinu $-(CH_2)_n$, kde znamená n 3 až 6 alebo

iii) R^A a R^B znamená spolu dohromady 1,3-butadienylovú skupinu.

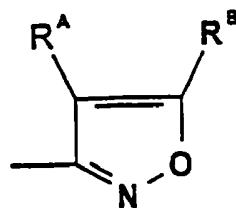
18. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 17, kde znamená R^A a R^B na sebe nezávisle skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú, atóm halogénu alebo pseudohalogénu alebo atóm vodíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu.

19. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1, ktorým je tiofén-3-sulfónamid.

20. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 6, kde znamená Ar^1



alebo



kde R^A a R^B znamená skupiny i), ii) alebo iii)

i) R^A a R^B znamená na sebe nezávisle atóm vodíka, aminoskupinu, nitroskupinu, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú,

arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxykupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, alkyloxyskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu arylsulfinylovú, arylsulfonylovú, halogénalkylovú, halogénarylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, arylkarbonylovú, formylovú, prípadne substituovanú amidoskupinu, prípadne substituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový a alkynylový podiel obsahuje 1 až 14 atómov uhlíka a má priamy, rozvetvený alebo cyklický reťazec a arylový podiel obsahuje 4 až 16 atómov uhlíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu alebo pseudohalogénu,

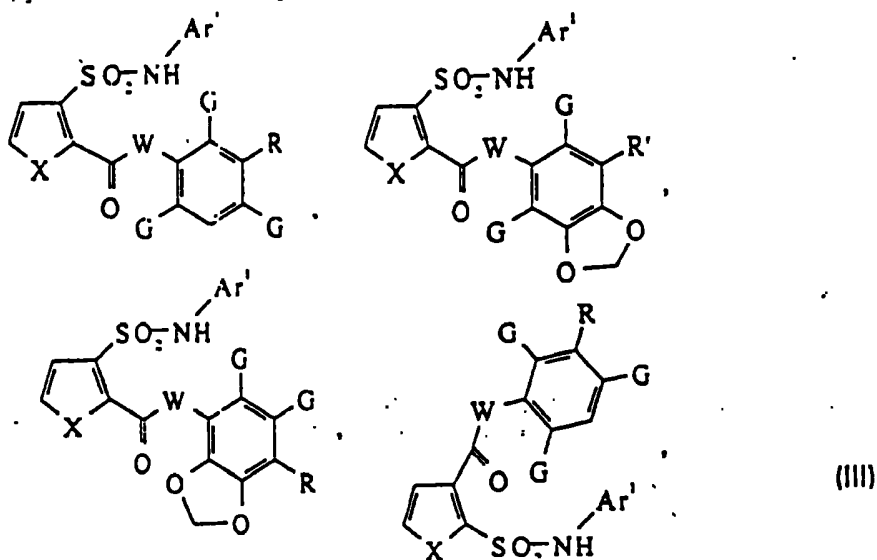
ii) R^A a R^B znamená spolu dohromady skupinu $-(CH_2)_n$, kde znamená n 3 až 6 alebo

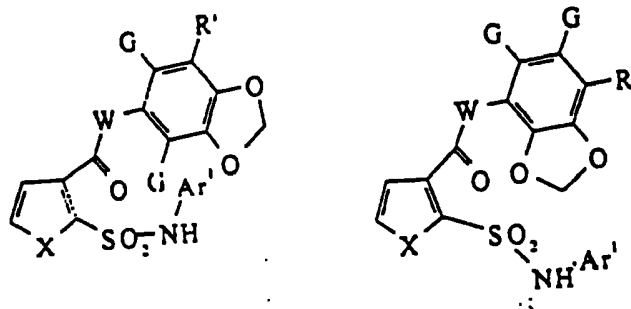
iii) R^A a R^B znamená spolu dohromady 1,3-butadienylovú skupinu.

21. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca II spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 20, kde znamená R^A a R^B na sebe nezávisle skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkynylovú, nižšiu halogénalkylovú, atóm halogénu alebo pseudohalogénu alebo atóm vodíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu.

22. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyselina alebo estery podľa nároku 1, ktorým je tiofén-3-sulfónamid,

23. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1





kde znamená

X atóm síry, kyslíka alebo skupinu NR^{11}

G a R znamenajú na sebe nezávisle nižšiu alkylovú skupinu, kyanoskupinu, skupinu $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_x$, $-(\text{CH}_2)_x$, $(\text{CH}_2)_x\text{N}$ -nižšiu alkylovú, $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, D-, L- alebo racemickú aminoskupinu, primárnu alebo sekundárnu amidoskupinu, O-glykozidovú, hexózovú alebo ribózovú skupinu, skupinu $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, acetoxyalkylovú skupinu, skupinu $-(\text{CH}_2)_x\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_x\text{COOH}-$, CO_2 -nižšiu alkylovú skupinu, kyanoskupinu, heteroarylovú skupinu, skupinu $-\text{COC}(\text{O})(\text{CH}_2)_x\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{CH}_3)_2$, sulfonylchloridovú skupinu, skupinu $\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{50}$, skupinu alkylarylovú, alkylheteroarylovú, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{50}$, $-(\text{CH}_2)_x\text{OH}$ alebo skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{N}(\text{H})\text{M}$,

R^{50} znamená atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo nižšiu alkoxy skupinu,

M znamená atóm vodíka alebo skupinu R^{50}

R' znamená na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu G alebo R,

W znamená skupinu $=\text{C}(\text{halo})_2$, $=\text{N}(\text{H})$, $-(\text{CH}_2)_x-$, $=\text{N}(\text{nižší alkyly})$, $-\text{C}(\text{O})-$, $=\text{C}(\text{nižší alkyly})_2$, kde znamená každé x na sebe nezávisle 0 až 3.

24. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, podľa nároku 23, kde znamená Ar^1 skupinu izoxazolylovú, tiazolylovú, pyrimidinylovú, pyridazinylovú alebo fenylovú,

25. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III podľa nároku 23, kde znamená Ar^1 skupinu izoxazolylovú.

26. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, podľa nároku 23, kde znamená R, G a R' ako aminokyselinovú skupinu L-Asp alebo L-Glu, ako hexózovú skupinu zvyšok D-manózy, ako heteroarylovú skupinu tiazolylovú skupinu a X znamená atóm síry.

27. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, podľa nároku 25, kde znamená R, G a R' ako aminokyselinovú skupinu L-Asp alebo L-Glu, ako hexózovú skupinu zvyšok D-manózy, ako heteroarylovú skupinu triazolylovú skupinu a X znamená atóm síry.

28. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, podľa nároku 23, kde znamená R, G a R' ako aminokyselinovú skupinu L-Asp alebo L-Glu, ako hexózovú skupinu zvyšok D-manózy, ako heteroarylovú skupinu triazolylovú skupinu a X znamená atóm síry.

29. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, podľa nároku 25, kde znamená R, G a R' ako aminokyselinovú skupinu L-Asp alebo L-Glu, ako hexózovú skupinu zvyšok D-manózy, ako heteroarylovú skupinu triazolylovú skupinu a X znamená atóm síry.

30. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, podľa nároku 23, kde znamená
W =CH₂, =NH, =NCH₃, =NCH₂CH₃, =C(CH₃)₂ alebo CF₂ a
G -CH₃, -CN, -COCH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)_xCO₂H.

31. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, podľa nároku 24, kde znamená
W =CH₂, =NH, =NCH₃, =NCH₂CH₃, =C(CH₃)₂ alebo CF₂ a
G -CH₃, -CN, -COCH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)_xCO₂H.

32. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, podľa nároku 25, kde znamená
W =CH₂, =NH, =NCH₃, =NCH₂CH₃, =C(CH₃)₂ alebo CF₂ a
G -CH₃, CN, -COCH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)_xCO₂H.

33. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, jeho farmaceuticky vhodné soli, estery a kyseliny, podľa nároku 23, vybraný zo súboru zahrňujúceho

- N²-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- metyl-(2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)acetát,

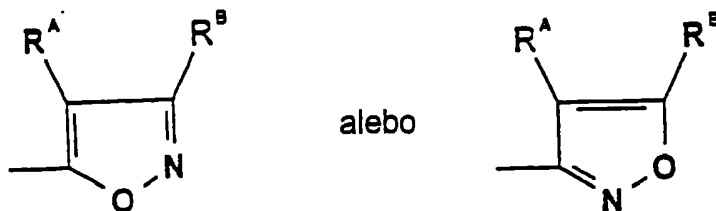
- 2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)octová kyselina,
- N²-(3-acetyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-dimetylaminometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid trifluóracetát,
- N²-(3-(4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl)-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylbenzoová kyselina,
- N-[3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylbenzoyl]glutámová kyselina,
- N-[3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylbenzoyl]asparágová kyselina,
- N-[2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl]glutámová kyselina,
- N-[2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl]asparágová kyselina
- N²-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 2-(3-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-2,4,6-trimetylfenoxy)octová kyselina,
- N²-(3-alkylsulfónamido-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-arylsulfónamido-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-sulfamoyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-alkylsulfamoyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,

- N²-(3-arylsulfamoyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-(1H-1,2,3,4-tetraazol-5-ylmetyl)-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-(2-pyridylmetyl)-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-hydrazinokarbonyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-aminometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N²-(3-(α-D-manopyranozyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-kyano-6-metylbenzo[d][1,3]dioxol,
- 5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-6-kyano-4-metylbenzo[d][1,3]dioxol,
- 2-(5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-metylbenzo[d][1,3]dioxol)-6-octová kyselina,
- 5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-acetyl-6-metylbenzo[d][1,3]dioxol,
- 5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-6-acetyl-4-metylbenzo[d][1,3]dioxol,
- 5-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-7-kyano-4,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
- 6-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-5,7-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol-4-karboxylová kyselina,
- 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol-4-karboxylová kyselina,
- 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-kyano-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
- 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-acetyl-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,

- 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-karboxamido-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-aminometyl-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - 7-(3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tienylkarboxamido)-4-dimetylaminometyl-5,6-dimetylbenzo[d][1,3]dioxol,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
 - N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid a
- ich farmaceuticky vhodné soli, estery a kyseliny.

34. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, podľa nároku 33 v podobe sodnej soli.

35. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 23, kde znamená Ar^1 skupinu všeobecného vzorca



kde R^A a R^B znamená skupinu i), ii) alebo iii)

i) R^A a R^B znamená na sebe nezávisle atóm vodíka, aminoskupinu, nitroskupinu, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxy skupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, alkyloxyskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfínylovú, alkylsulfonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu

arylsulfinylovú, arylsulfonylovú, formylovú, prípadne substituovanú amidoskupinu, prípadne substituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový a alkinylový podiel obsahuje 1 až 14 atómov uhlíka a má priamy, rozvetvený alebo cyklický reťazec a arylový podiel obsahuje 4 až 16 atómov uhlíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu alebo pseudohalogénu

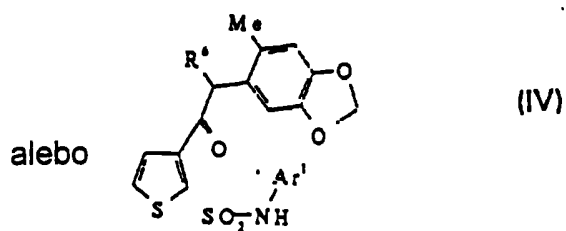
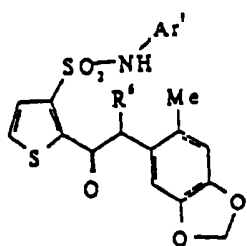
ii) R^A a R^B znamenajú spolu dohromady skupinu $-(CH_2)_n$, kde znamená n 3 až 6 alebo

iii) R^A a R^B znamenajú spolu dohromady 1,3-butadienylovú skupinu.

36. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 35, kde znamená R^A a R^B na sebe nezávisle skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú, atóm halogénu alebo pseudohalogénu alebo atóm vodíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu.

37. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca III, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 23, ktorým je tiofén-3-sulfónamid.

38. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca IV spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1



kde

Ar^1 má význam uvedený v nároku 1, neznamená však skupinu 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú, 4-chlór-5-metyl-3-izoxazolylovú alebo 3,4-dimetyl-5-izoxazolylovú keď R^6 znamená atóm vodíka a

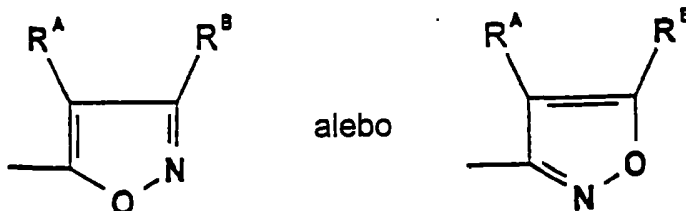
R^6 znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú skupinu alkylovú alebo arylovú.

39. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca IV, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 38, kde znamená

Ar^1 benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú alebo 2-metoxi-3-pyrazinylovú skupinu a R^6 znamená vodík alebo prípadne substituovanú alkylovú skupinu.

40. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca IV, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 38, kde znamená R^6 skupinu metylovú alebo karboxymetylovú.

41. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca IV spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 38, kde znamená Ar^1 skupinu



kde R^A a R^B znamená skupiny i), ii) alebo iii)

i) R^A a R^B znamenajú na sebe nezávisle atóm vodíka, aminoskupinu, nitroskupinu, atóm halogénu, alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxykupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, alkyloxyskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfínylovú, alkylsulfonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu arylsulfínylovú, arylsulfonylovú, halogénalkylovú, halogénarylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, arylkarbonylovú, formylovú, prípadne substituovanú amidoskupinu, prípadne substituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový a alkinylový podiel obsahuje 1 a 14 atómov uhlíka a má priamy, rozvetvený alebo cyklický reťazec a arylový podiel obsahuje 4 až 16 atóm uhlíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu alebo pseudohalogénu.

ii) R^A a R^B znamenajú spolu dohromady skupinu $-(CH_2)_n$, kde znamená n 3 až 6 alebo

iii) R^A a R^B znamenajú spolu dohromady 1,3-butadienylovú skupinu.

42. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca IV spadajúci pod všeobecné

vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 41, kde znamená R^A a R^B na sebe nezávisle skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú, atóm halogénu alebo pseudohalogénu alebo atóm vodíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu.

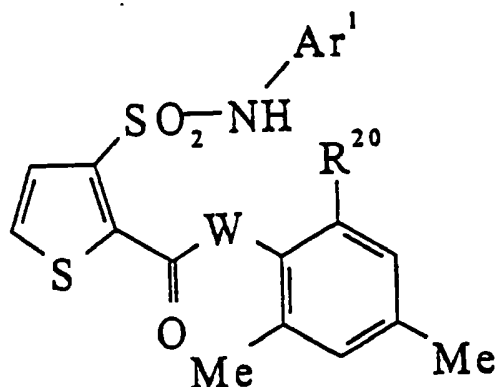
43. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca IV, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 38, ktorým je tiofén-3-sulfónamid.

44. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca IV, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 38 volený zo súboru zahrňujúceho

- N-(benzo-1,2,7-oxadiazol-4-yl)-2-(2-metyl-4,5-metyléndioxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid
- N-(3-metoxi-2-pyrazinyl)-2-(2-metyl-4,5-metyléndioxyfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid.
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(2-metyl-4,5-metyléndioxyfenyl)propanoyl)tiofén-3-sulfónamid a
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxy-2-(2-metyl-4,5-metyléndioxyfenyl)propanoyl)tiofén-3-sulfónamid.

45. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca IV podľa nároku 44 v podobe sodnej soli.

46. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca V spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1



(IV)

alebo

kde znamená

W skupinu -NH- a

R^{20} znamená skupinu arylovú, heteroarylovú, heterocyklickú, hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , SH, $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, zvyšok D, L racemickej aminokyseliny, skupinu ribózovú alebo hexózovú, O-glykozidovú, sulfonylchloridovú, $-(CH_2)_xOH$, NHOH, $NR^{12}R^{16}$, nitroskupinu, N_3 , skupinu OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ a $CONHR^{12}R^{16}$,

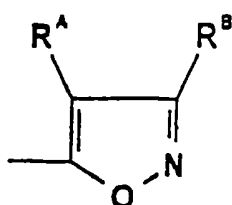
R^{16} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú,

R^{12} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{17}$ a $S(O)_nR^{17}$, kde znamená n 0 až 2,

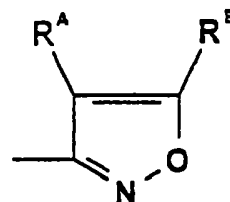
R^{17} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklickú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú a

R^{12} , R^{15} a R^{16} sú prípadne substituované akoukoľvek skupinou zo súboru významov symbolu Z.

47. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca V spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 46, kde znamená Ar^1 skupinu všeobecného vzorca



alebo



kde R^A a R^B znamenajú skupiny i) ii) alebo iii)

i) R^A a R^B znamenajú na sebe nezávisle atóm vodíka, aminoskupinu, nitroskupinu, atóm halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxyskupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, alkyloxyskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu arylsulfinylovú, arylsulfonylovú, halogénalkylovú, halogénarylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, arylkarbonylovú, formylovú, prípadne substituovanú amidoskupinu, prípadne substituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový a alkinylový podiel obsahuje 1 až 14 atómov uhlíka a má priamy, rozvetvený alebo cyklický reťazec a arylový podiel obsahuje 4 až 16 atómov uhlíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu alebo pseudohalogénu,

ii) R^A a R^B znamenajú spolu dohromady skupinu $-(CH_2)_n$, kde znamená n 3 až 6 alebo

iii) R^A a R^B znamenajú spolu dohromady 1,3-butadienylovú skupinu.

48. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca V spadajúci pod všeobecné vzorce A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 47, kde znamená R^A a R^B na sebe nezávisle skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú, atóm halogénu alebo pseudohalogénu alebo atóm vodíka, pričom R^B neznamená atóm halogénu.

49. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca V, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 38, ktorým je tiofén-3-sulfónamid.

50. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca V, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 36, kde znamená

Ar^1 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú skupinu,

W znamená skupinu -NH-

R^{20} znamená skupinu $CONH^2$, $COOH$ alebo fenylovú skupinu.

51. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca V, podľa nároku 46, ktorým je N^2 -(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid alebo jeho farmaceuticky vhodná soľ.

52. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca V, podľa nároku 46, v podobe farmaceuticky vhodnej soli.

53. Farmaceutický prostriedok na zmierňovanie symptómov ochorení sprostredkovaných endotelínom, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje účinné množstvo derivátu sulfónamidu všeobecného vzorca I, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

54. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 53, **vyznačujúci sa tým**, že je formulovaný na jednodávkové alebo niekoľko dávkové podávanie.

55. Výrobný produkt, ktorý obsahuje obalový materiál a derivát sulfónamidu všeobecného vzorca I, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1, ktorý je účinný na antagonizáciu pôsobenia endotelínu, na zmierňovanie symptómov ochorení sprostredkovaných endotelínom alebo na inhibíciu väzby endotelínového peptidu na ET receptor s IC_{50} menšou hodnotou ako 10 μM , **vyznačujúci sa tým**, že obalový materiál obsahuje etiketu uvádzajúcu, že sulfónamid alebo jeho sol' sú používané na antagonizáciu pôsobenia endotelínu, na zmierňovanie symptómov ochorení sprostredkovaných endotelínom alebo na inhibíciu väzby endotelínu na endotelínový receptor.

56. Spôsob ošetrovania ochorení sprostredkovaných endotelínom, **vyznačujúci sa tým**, že sa podáva ošetrovanému jedincovi účinné množstvo farmaceutického prostriedku podľa nároku 53, ktoré je dostatočné na zmierňovanie aspoň jedného symptómu ochorenia.

57. Spôsob ošetrovania ochorení zo súboru zahrňujúceho ochorenia sprostredkované endotelínom ako sú hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenia, astma, pulmonárna hypertenzia, zápalové ochorenia, oftalmologické ochorenia, menštruačné poruchy, pôrodné stavy, rany, gastroenterické ochorenia, zlyhanie obličiek, obličková vazokonstrikcia podmienená potlačením imunity, vazokonstrikčný endotoxínový šok sprostredkovaný erythropoetínom, anafylaktický šok a hemoragický šok, **vyznačujúci sa tým**, že sa podáva ošetrovanému jedincovi účinné množstvo

farmaceutického prostriedku podľa nároku 53, ktoré je dostatočné na zmierňovanie aspoň jedného symptómu ochorenia.

58. Spôsob ošetrovania astmy a zápalových ochorení podľa nároku 57, **vyznačujúci sa tým**, že sa podáva ošetrovanému jedincovi účinné množstvo farmaceutického prostriedku podľa nároku 53.

59. Spôsob inhibície väzby endotelínového peptidu na receptor endotelínu_A (ET_A) alebo endotelínu_B (ET_B) podľa nároku 56, pri ktorom sa uvádzajú do styku receptory endotelínového peptidu s derivátom sulfónamidu všeobecného vzorca I, s jeho farmaceuticky vhodnou soľou, s kyselinou alebo s esterom podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa uvádzanie do styku uskutočňuje pred uvádzaním do styku, súčasne s uvádzaním do styku alebo následne po uvedení do styku receptora s endotelínovým peptidom.

60. Spôsob úpravy endotelínovým receptorom sprostredkovanej aktivity **vyznačujúci sa tým**, že sa uvádzajú do styku endotelínové receptory s derivátom sulfónamidu všeobecného vzorca I, s jeho farmaceuticky vhodnou soľou, s kyselinou alebo s esterom podľa nároku 1.

61. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 53, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje roztok sodného pufru obsahujúci cukor a rozpustený derivát sulfónamidu všeobecného vzorca I, jeho farmaceuticky vhodnú soľ, kyselinu alebo ester podľa nároku 1.

62. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 61, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje derivát sulfónamidu všeobecného vzorca I v podobe soli farmaceuticky vhodného alkalického kovu.

63. Lyofilizovaný prášok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje derivát sulfónamidu všeobecného vzorca I, jeho farmaceuticky vhodnú soľ, kyselinu alebo ester podľa nároku 1.

64. Lyofilizovaný prášok podľa nároku 63, **vyznačujúci sa tým**, že je

pripravitelný

- a) rozpustením farmaceuticky vhodnej soli sulfónamidu všeobecného vzorca A v roztoku sodného fosfátového pufru obsahujúceho cukor alebo uhľohydrát,
- b) sterilnou filtráciou roztoku a
- c) lyofilizácia prefiltrovaného roztoku za podmienok výroby sterilného prášku.

65. Lyofilizovaný prášok podľa nároku 64, **vyznačujúci sa tým**, že ako cukor alebo uhľohydrát obsahuje dextrózu.

66. Výrobný produkt, ktorý obsahuje obalový materiál a prášok podľa nároku 63, obsiahnutý v obalom materiáli, pričom derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1, sú účinné na antagonizáciu pôsobenia endotelínu, na zmierňovanie symptómov ochorení sprostredkovaných endotelínom alebo na inhibíciu väzby endotelínového peptidu na ET receptor s IC_{50} menšou hodnotou ako približne 1 μM , **vyznačujúci sa tým**, že obalový materiál obsahuje etiketu uvádzajúcu, že sulfónamid alebo jeho soľ sú používané na antagonizáciu pôsobenia endotelínu, na zmierňovanie symptómov ochorení sprostredkovaných endotelínom alebo na inhibíciu väzby endotelínu na endotelínový receptor.

67. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1, pričom Ar^1 má význam s výnimkou sulfónamidovej skupiny podľa nároku 62 s podmienkou, že v prípade, keď Ar^1 znamená 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú skupinu a W skupinu -NH-,

a) ak R^1 , R^3 a R^5 znamená metylovú skupinu a R^4 atóm vodíka, neznamená R^2 skupinu kyanometylovú, hydroxymetylovú, kyanoskupinu, skupinu metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú a 2-hydroxyetylovú,

b) ak R^1 znamená metoxyskupinu alebo metylovú skupinu, keď R^2 a R^3 vytvárajú metyléndioxyskupinu, R^2 a R^3 znamená metoxyskupinu alebo spolu dohromady metyléndioxyskupinu a R^4 znamená atóm vodíka, neznamená R^5 metylovú skupinu, kyanoskupinu, skupinu acetylovú, metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú, kyanometylovú alebo 2-hydroxyetylovú a neznamená metoxyskupinu, keď R^1 znamená metylovú skupinu,

c) ak R^1 znamená kyanoskupinu alebo acetylovú skupinu, R^2 a R^3 spolu

metyléndioxyskupinu a R^4 atóm vodíka, neznamená R^5 metylovú skupinu alebo metoxyskupinu,

d) ak R^1 znamená kyanometylovú skupinu, R^2 a R^3 spolu vytvárajú metyléndioxyskupinu a R^4 znamená atóm vodíka, neznamená R^5 kyanometylovú skupinu.

68. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 67, pričom ak Ar^1 znamená 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú skupinu a W skupinu $-CH_2-$,

a) ak R^1 , R^3 a R^5 znamená metylovú skupinu a R^4 atóm vodíka, neznamená R^2 skupinu kyanometylovú, hydroxymetylovú, kyanoskupinu, skupinu metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú a 2-hydroxyetylovú,

b) ak R^1 znamená metoxyskupinu, keď R^2 a R^3 znamená metoxy alebo spolu vytvárajú metyléndioxyskupinu alebo metylovú skupinu, keď R^2 a R^3 znamenajú spolu dohromady metyléndioxyskupinu a R^4 znamená atóm vodíka, neznamená R^5 (i) skupinu metylovú, acetylovú, metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú, kyanometylovú alebo 2-hydroxyetylovú a prídavne (ii) neznamená metoxyskupinu alebo kyanoskupinu, keď R^1 znamená metylovú skupinu a (iii) neznamená kyanoskupinu, keď R^1 znamená metoxyskupinu a R^2 a R^3 znamenajú spolu dohromady metyléndioxyskupinu,

c) ak R^1 znamená kyanoskupinu alebo acetylovú skupinu, R^2 a R^3 spolu metyléndioxyskupinu a R^4 atóm vodíka, neznamená R^5 metylovú skupinu alebo metoxyskupinu.

69. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 1, pričom ak Ar^1 znamená 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú skupinu a W skupinu $-NH-$,

a) ak R^7 , R^8 a R^{10} znamená metylovú skupinu, neznamená R^9 skupinu kyanometylovú, hydroxymetylovú, kyanoskupinu, skupinu metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú a 2-hydroxyetylovú,

b) ak R^{10} znamená metoxyskupinu alebo metylovú skupinu, keď R^8 a R^9 vytvárajú metyléndioxyskupinu a R^8 a R^9 metoxyskupinu alebo spolu dohromady metyléndioxyskupinu, potom R^7 neznamená skupinu metylovú, kyanoskupinu, skupinu acetylovú, metoxykarbonylovú, karboxylovú, metánsulfonylovú, kyanometylovú alebo

2-hydroxyetylovú a neznamená metoxyskupinu, keď R^{10} znamená metylovú skupinu,

c) ak R^{10} znamená kyanoskupinu alebo acetylovú skupinu, R^8 a R^9 spolu metyléndioxyskupinu, neznamená R^7 metylovú skupinu alebo metoxyskupinu a

d) ak R^{10} znamená kyanometylovú skupinu a R^8 a R^9 spolu metyléndioxyskupinu, neznamená R^7 kyanometylovú skupinu,

a okrem toho R^7 , R^8 , R^9 R^{10} môžu znamenať atóm vodíka, keď znamená W alebo skupinu $-NHC(R^{12})(R^{16})-$.

70. Prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje sterilnú fiolu a farmaceutický prostriedok podľa nároku 63.

71. Prostriedok podľa nároku 70, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje sterilnú fiolu a množstvo prášku na jednu dávku podania.

72. Prostriedok podľa nároku 70, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje sterilnú fiolu a také množstvo sterilnej vody na injekciu a konečné množstvo sodnej soli derivátu sulfónamidu približne 1 až 250 mg/ml.

73. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 53, **vyznačujúci sa tým**, že je v podobe tabliet alebo kapsúl.

74. Prostriedok podľa nároku 72, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje ako derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A N^2 -(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid.

75. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 73, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje prídavne enterický povlak.

76. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 73, **vyznačujúci sa tým**, že enterický povlak je volený zo súboru zahrňujúceho acetátftalát celulózy, polyetylén glykol, polyoxyetylén sorbitan, ricínový olej, pseudolatex etylcelulózy, fenylsalicylát, n-butylistearát, kyselinu steárovú a vosk karnauba.

77. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli,

kyseliny alebo estery podľa nároku 1, kde znamená Ar^1 skupinu izoxazolylovú, pyridazinylovú, tiazolylovú, pyrimidinylovú a fenylovú.

78. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyseliny alebo estery podľa nároku 6, kde znamená Ar^1 skupinu izoxazolylovú, pyridazinylovú, tiazolylovú, pyrimidinylovú alebo fenylovú skupinu.

79. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyselina alebo estery podľa nároku 6, kde znamená Ar^1 prípadne substituovanú skupinu 3- alebo 5-izoxazolylovú, benzo-1,2,7-tiadiazol-4-ylovoú, 2-pyrazinylovú alebo benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú a ako substituenty atóm vodíka, aminoskupinu, atóm halogénu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, alebo aromatickú skupinu.

80. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodné soli, kyselina alebo estery podľa nároku 1, kde znamená Ar^1 prípadne substituovanú skupinu 3- alebo 5-izoxazolylovú, benzo-1,2,7-tiadiazol-4-ylovú, 2-pyrazinylovú alebo benzo-1,2,7-oxadiazol-4-ylovú a ako substituenty na sebe nezávisle skupinu zo súboru zahrňujúceho atóm vodíka, aminoskupinu, atóm halogénu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, alebo aromatickú skupinu, skupina symbolu R^{11} obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka a R^6 znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú nižšiu alkylovú skupinu.

81. Použitie derivátu sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodnej soli, kyseliny alebo esteru podľa nároku 1 na výrobu farmaceutického prostriedku na ošetrovanie porúch sprostredkovaných endotelínom.

82. Použitie derivátu sulfónamidu všeobecného vzorca A, jeho farmaceuticky vhodnej soli, kyseliny alebo esteru podľa nároku 1 na ošetrovanie porúch sprostredkovaných endotelínom.