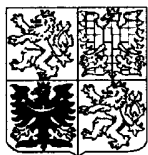


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

288 001

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1996 - 800**

(22) Přihlášeno: **15.03.1996**

(30) Právo přednosti:
18.03.1995 DE 1995/19509950

(40) Zveřejněno: **16.10.1996**
(Věstník č. 10/1996)

(47) Uděleno: **30.01.2001**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 513/04

C 07 D 498/04

C 07 D 285/14

C 07 D 271/12

C 07 D 221/04

A 61 K 31/41

A 61 P 9/00

A 61 P 11/06

(73) Majitel patentu:

**MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG, Darmstadt, DE;**

(72) Původce vynálezu:

Osswald Mathias Dr., Darmstadt, DE;
Mederski Werner Dr., Darmstadt, DE;
Dorsch Dieter Dr., Darmstadt, DE;
Wilm Claudia Dr., Darmstadt, DE;
Schmitges Claus Dr., Darmstadt, DE;
Christadler Maria, Darmstadt, DE;

(74) Zástupce:

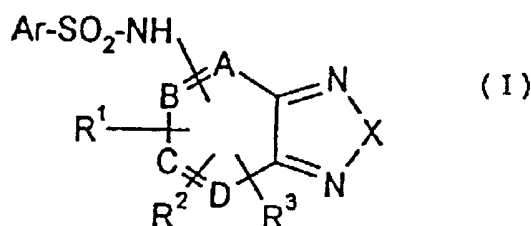
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Derivát sulfonamidu, způsob jeho přípravy a
farmaceutický prostředek, který ho obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát sulfonamidu obecného vzorce I, kde znamená -A=B-C=D- -CH=CH-CH=CH-, ve které je popřípadě 1 CH nahrazen N, Ar fenyl nebo naftyl popřípadě substituovaný nebo 1, 2 nebo 3 H, halogeny, Q nebo Ph, R¹, R², R³ na sobě nezávisle atomy H, halogenu nebo Q, R⁴ a R⁵ na sobě nezávisle atom H nebo Q, Q C₁₋₆alkyl, Ph fenyl, X O nebo S, Hal F, Cl, Br nebo J, n 1, 2 nebo 3 a jeho soli jsou pro endothelin receptorové antagonistické vlastnosti vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků.



CZ 288001 B6

Derivát sulfonamidu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahujeOblast techniky

Vynález se týká derivátu sulfonamidu, použitelného pro přípravu léčiv, která vykazují endothelinreceptorové antagonistické vlastnosti a jsou vhodná pro ošetřování onemocnění, která jsou spojena s endothelinovými aktivitami. Vynález se rovněž týká způsobů přípravy derivátů sulfonamidu a farmaceutického prostředku, který ho obsahuje.

Dosavadní stav techniky

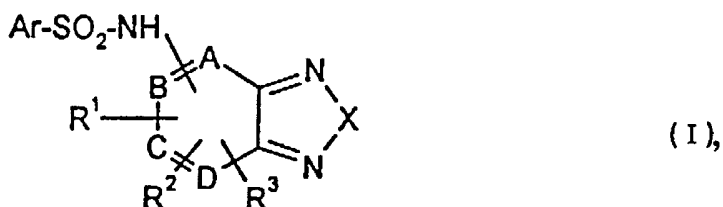
Podobné sloučeniny jako podle vynálezu jsou popsány v evropských patentových spisech číslo EP 0 558258 A1 a EP 0 569193 A1 a ve světovém patentovém spise WO 94/27979.

4-Methyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamid je popsán v Khim. Geterotsikl. Soedin. 5, str. 812 až 814, 4-nitro-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamid a 4-amino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamid jsou popsány v Zh. Obshch. Khim. 24, str. 133 až 136, 1954. V případě těchto sloučenin však není uvedeno jejich žádné farmakologické působení.

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, vhodné zvláště pro výrobu farmaceutických prostředků.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát sulfonamidu obecného vzorce I



kde znamená

–A=B–C=D– skupinu –CH=CH–CH=CH–, ve které je popřípadě jedna skupina CH nahrazena atomem dusíku,

Ar nesubstituovanou nebo jednou, dvakrát nebo třikrát atomem vodíku, atomem halogenu, skupinou Q, skupinou Ph, nebo NR⁴R⁵ substituovanou fenylovou nebo naftylovou skupinu,

R¹, R², R³ na sobě nezávisle atom vodíku, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nebo skupinu Q,

R⁴ a R⁵ na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu Q,

Q alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Ph fenylovou skupinu,

X atom kyslíku nebo síry,

a jeho soli,

s výjimkou 4-methyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamidu, 4-nitro-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamidu a 4-amino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-benzen-sulfonamidu.

S překvapením se totiž zjistilo, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají při dobrém snášení hodnotné farmakologické vlastnosti. Obzvláště vykazují endothelinreceptorové antagonistické vlastnosti a jsou proto vhodné pro ošetřování onemocnění, která jsou spojena s endothelinovými aktivitami, jako je vysoký krevní tlak, nedostatečnost srdce, koronární srdeční onemocnění, renální, cerebrální a myokardiální ischemie, nedostatečnost ledvin, srdeční infarkt, subarachnoidální hemorrhagie, arterioskleróza, pulmonární vysoký tlak, zápal, astma, hyperplasie prostaty, endotoxický šok a komplikací po podávání látek, jako je například cyklosporin.

Kromě jiného vykazují sloučeniny obecného vzorce I vysokou afinitu k endothelinovým subreceptorům ET_A a ET_B . Tato působení lze potvrdit o sobě známými způsoby in vitro a in vivo, které popsal například P. D. Stein a kol. (J. Med. Chem. 37, str. 329 až 331, 1994 a E. Ohlstein a kol. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, str. 8052 až 8056, 1991).

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jakožto účinné látky farmaceutických prostředků v humánní a ve veterinární medicíně, zvláště k profylaxi a/nebo terapii onemocnění srdce, krevního oběhu a cév a především k léčení vysokého krevního tlaku a nedostatečnosti srdce.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se

a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde má $-A=B-C=D-$, R^1 , R^2 , R^3 a X shora uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce III

$Ar-SO_2-E$ (III),

kde znamená

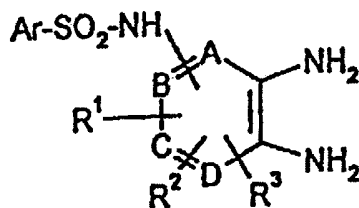
E atom chloru, bromu nebo jodu nebo volnou nebo reakčně obměněnou hydroxylovou skupinu a

Ar má shora uvedený význam, nebo

b) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

X atom síry

se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

kde má $-A=B-C=D-$, Ar, R^1 , R^2 a R^3 shora uvedený význam, s thionylchloridem nebo s jeho reaktivním derivátem, nebo

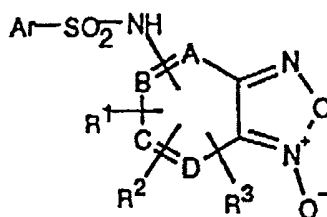
5

c) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

X atom kyslíku,

10

se redukuje sloučenina obecného vzorce V



(V),

15 kde má $-A=B-C=D-$, Ar, R^1 , R^2 a R^3 shora uvedený význam, a/nebo se zásada nebo kyselina sloučeniny obecného vzorce I převádí na svoji sůl.

Jednotlivé uváděné symboly a indexy $-A=B-C=D-$, Ar, R^1 až R^5 , Q, Ph, X, Hal a n v obecném vzorci I až V mají vždy shora uvedený význam, pokud není uvedeno jinak.

20 Skupina symbolu Q má vždy 1 až 6, zvláště 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. Q znamená s výhodou skupinu methylovou, dále ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, iso-butylovou, sek.-butylovou a terc.-butylovou dále také skupinu pentylovou, 1-, 2- nebo 3-methylbutylovou, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylovou, 1-ethylpropylovou, hexylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylovou, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylovou, 1- nebo 2-ethylbutylovou, 1-ethyl-1-methylpropylovou, 1-ethyl-2-methylpropylovou, 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylovou.

Hal znamená s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu, avšak také atom jodu.

30 Ar znamená s výhodou nesubstituovanou dále – jak uvedeno – monosubstituovanou fenylovou nebo naftalovou skupinu, s výhodou skupinu fenylovou, o-, m-tolylovou, o-, m- nebo p-ethylfenylovou, o-, m- nebo p-propylfenylovou, o-, m- nebo p-isopropylfenylovou, o-, m- nebo p-terc.-butylfenylovou, o-, m- nebo p-trifluormethylfenylovou, o-, m- nebo p-fenylfenylovou, o-, m- nebo p-aminofenylovou, o-, m- nebo p-methylaminofenylovou, o-, m- nebo p-dimethylaminofenylovou, o-, m- nebo p-(aminomethyl)fenylovou, o-, m- nebo p-(N-methylaminomethyl)fenylovou, o-, m- nebo p-(N,N-dimethylamino)fenylovou, o-, m- nebo p-(N-ethylamino)fenylovou, o-, m- nebo p-(N,N-diethylamino)fenylovou, o-, m- nebo p-(N,N-dimethylaminomethyl)fenylovou, o-, m- nebo p-fluorfenylovou, o-, m- nebo p-bromfenylovou, o-, m- nebo p-chlorfenylovou skupinu, dále s výhodou skupinu naftylovou, 5-methylnaftylovou, 5-ethylnaftylovou, 5-propylnaftylovou, 5-isopropylnaftylovou, 5-terc.-butylnaftylovou, 5-fenylnaftylovou, 5-aminonaftylovou, 5-N-methylaminonaftylovou, 5-N,N-dimethylaminonaftylovou, 5-(aminomethyl)naftylovou, 5-(N-methylaminomethyl)naftylovou, 5-(N,N-dimethylaminomethyl)naftylovou, 5-(N-ethylamino)naftylovou, 5-(N,N-diethylamino)-

- naftylovou, 5-N-isopropylaminonaftylovou, 5-N-isopropyl-N-methylaminonaftylovou, 5-fluornaftylovou, 5-chlornaftylovou, 5-bromnaftylovou, dále s výhodou skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-difluorfenylovou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dichlorfenylovou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dibromfenylovou, 2-chlor-3-methyl-, 2-chlor-4-methyl-, 2-chlor-5-methyl-, 2-chlor-6-methyl-, 2-methyl-3-chlor-, 2-methyl-4-chlor-, 2-methyl-5-chlor-, 2-methyl-6-chlor-, 3-chlor-4-methyl-, 3-chlor-5-methyl- nebo 3-methyl-4-chlorfenylovou, 2-brom-3-methyl-, 2-brom-4-methyl-, 2-brom-5-methyl-, 2-brom-6-methyl-, 2-methyl-3-brom-, 2-methyl-4-brom-, 2-methyl-5-brom-, 2-methyl-6-brom-, 3-brom-4-methyl-, 3-brom-5-methyl- nebo 3-methyl-4-bromfenylovou, 2-amino-3-chlor-, 2-amino-4-chlor-, 2-amino-5-chlor- nebo 2-amino-6-chlorfenylovou, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- nebo 3,4,5-trichlorfenylovou, 2,4,6-tri-terc.-butylfenylovou, dále s výhodou skupinu 3,5-di(trifluormethyl)fenylovou, 2,5-dimethylfenylovou, p-jodfenylovou, 5-(N,N-dibutylamino)naftylovou, 3,6-dichlor-4-aminofenylovou, 4-fluor-3-chlorfenylovou, 4-fluor-3,5-dimethylfenylovou, 2-fluor-4-bromfenylovou, 2,5-difluor-4-bromfenylovou, 2,4-dichlor-5-methylfenylovou nebo 2,4,6-triisopropylfenylovou skupinu.

Symbol $-A=B-C=D-$ znamená s výhodou skupinu $-CH=CH-CH=N-$, dále skupinu $-CH=N-CH=CH-$ nebo $-CH=N-CH=N-$ především však skupinu $-CH=CH-CH=CH-$.

- 20 Symboly R^1 , R^2 a R^3 znamenají vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu symbolu Q (zvláště metylovou skupinu, atom halogenu, zvláště chloru nebo bromu).

Index n znamená s výhodou 0 nebo 1 avšak také s výhodou 2.

- 25 Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít také jedno nebo několik chirálních center a proto mohou být v různých stereoisomerních formách. Obecný vzorec I všechny tyto formy zahrnuje.

- 30 Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některé výhodné sloučeniny mají následující dílčí obecné vzorce Ia až Ig, které odpovídají obecnému vzorci I a kde jednotlivé blíže nespecifikované symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž znamená v obecném vzorci

1a	X	atom síry,
1b	X	atom kyslíku,
1c	X	atom síry a
	$-A=B-C=D-$	$-CH=CH-CH=CH-$,
1d	X	atom kyslíku a
	$-A=B-C=D-$	$-CH=CH-CH=CH-$,
1e	X	atom kyslíku a
	$-A=B-C=D-$	$-CH=CH-CH=N-$,
1f	X	atom síry a
	$-A=B-C=D-$	$-CH=CH-CH=CH-$,
	R^1	atom vodíku,
	R^2	atom halogenu a
	R^3	metylovou skupinu,
Ig	Ar	5-(N,N-dimethylamino)naftylovou skupinu.

- 35 Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; zvláště však v evropském patentovém spise číslo EP 0569193 1A a ve světovém patentovém spise WO 94/27979), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné.
- 40 Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Výchozí látky se mohou popřípadě vytvářet také in situ tak, že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se ihned nechávají dále reagovat na sloučeniny obecného vzorce I.

5 S výhodou se sloučeniny obecného vzorce I mohou získat tak, že se nechávají reagovat sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III.

10 Ve sloučeninách obecného vzorce III znamená E s výhodou atom chloru, bromu nebo jodu nebo reaktivně obměněnou hydroxylovou skupinu například alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (s výhodou methylsulfonyloxyskupinu) nebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku (s výhodou fenylsulfonyloxyskupinu nebo p-tolylsulfonyloxyskupinu).

15 Reakce se zpravidla provádí v inertním rozpouštědle v přítomnosti jedné nebo několika zásad, s výhodou terciárního aminu, například triethylaminu, pyridinu, 4-dimethylaminopyridinu, účelně při teplotě 0 až 150 °C, s výhodou při teplotě 40 až 90 °C. Nadbytek aminu může také sloužit jako rozpouštědlo.

20 Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petrolether, benzen, toluen nebo xylén; chlorované uhlovodíky jako trichlorethanol, 1,2-dichlorethanol nebo tetrachlor-methan, chloroform nebo dichlormethan; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol nebo terc.-butanol; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydro-furan nebo dioxan; glykolethery jako ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykol-monoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); sirouhlík; organické karboxy-
25 lové kyseliny jako je kyselina mravenčí nebo octová; nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát. Kromě toho jsou také vhodné směsi těchto rozpouštědel.

30 Výchozí sloučeniny obecného vzorce II jsou zpravidla nové. Mohou se připravovat o sobě známými způsoby. Například 5-amino-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol se připravuje hydro-genací v přítomnosti Raneyova niklu v inertním rozpouštědle, jako je methanol, z 5-nitro-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazolu. Hydrogenace se účelně provádí při teplotě 0 až 200 °C, s výhodou při teplotě 30 až 80 °C.

35 Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X atom síry, se také mohou připravovat tak, že se nechávají reagovat sloučeniny obecného vzorce IV, které jsou zpravidla nové, s thionylchloridem nebo s jeho reaktivním derivátem, jako je například thionylanilin, podobným způsobem, jako jsou známé způsoby popsané v literatuře (například J. Heterocycl. Chem. 7, str. 629, 1970) v inertním rozpouštědle v přítomnosti jedné nebo několika zásad, s výhodou v přítomnosti terciárního aminu, například triethylaminu, pyridinu, 4-dimethylaminopyridinu, účelně při
40 teplotě 0 až 150 °C, s výhodou při teplotě 40 až 90 °C. Nadbytek aminu může sloužit jako rozpouštědlo.

45 Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X atom kyslíku, se také mohou připravovat tak, že se nechávají reagovat sloučeniny obecného vzorce V, které jsou zpravidla nové, s redukčními sloučeninami jako s Cl-SO₂-N=C=O, POCl₃, PCl₃, Na₂S₂O₄, Ph₃P nebo P(OC₂H₅)₃ podobným způsobem, jako jsou způsoby popsané v literatuře (například Tetrahedron 44, str. 5209, 1988; Tetrahedron 48, str. 8199, 1992; Z. Chem. 20, str. 257, 1980; J. Org. Chem. 47, str. 1774, 1982; J. Org. Chem. 28, str. 1656, 1963; nebo J. Med. Chem. 11, str. 305, 1968).

50 Výchozí sloučeniny obecného vzorce V se mohou připravovat o sobě známými způsoby. Tak se například připravuje 4-terc.-butyl-N-(2,1,3-benzoxadiazol-1-N-oxid-5-yl)benzensulfonamid reakcí natriumazidu v přítomnosti katalyzátoru přenosu fáze z 4-terc.-butyl-N-(4-chlor-3-nitro)benzensulfonamidu přes 4-terc.-butyl-N-(4-azido-3-nitro)benzensulfonamid a následnou cyklizací v ledové kyselině octové.

55

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí ekvimolárního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je ethanol, a následným odpařením. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky nezávadné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, nebo 3-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Na druhé straně se sloučeniny obecného vzorce I mohou působením zásad (například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného) převádět na soli s odpovídajícím kovem, zvláště s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo na odpovídající amoniové soli.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I, a/nebo 4-methyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamidu a/nebo 4-nitro-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamidu a/nebo 4-amino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamidu a/nebo jejich fyziologicky vhodných solí pro výrobu farmaceutických prostředků zvláště nechemickou cestou. K tomuto účelu se mohou zpracovávat na vhodnou dávkovací formu spolu s alespoň jednou pevnou, kapalnou a/nebo polokapalnou látkou ze souboru zahrnujícího nosiče a pomocné látky popřípadě s jednou nebo s několika dalšími účinnými látkami.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu spočívají proto v tom, že obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a/nebo 4-methyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamid a/nebo 4-nitro-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamid a/nebo 4-amino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamid a/nebo jejich fyziologicky vhodnou sůl.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glycerintriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek, lanolin a vazelina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, dražé, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Farmaceutické prostředky podle vynálezu se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barviva, chuťové přísady a/nebo aromatické látky. Popřípadě, mohou obsahovat ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat pro léčení nemocí zvláště pro léčení vysokého krevního tlaku a nedostatečnosti srdce.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách přibližně 1 až 500 mg, zvláště 5 až 100 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je přibližně 0,02 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrozličnějších

faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, na stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění. Výhodné je orální podávání.

- 5 Výraz „obvyklé zpracování“ v následujících příkladech praktického provedení znamená:

Popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se nastavuje hodnota pH na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, filtrace, odpaření a čištění chromatografií na 10 silikagelu a/nebo krystalizací. Hodnoty R_f jsou na silikagelu, elučním činidlem je systém ethylacetát/methanol 9 : 1. Teploty se vždy uvádějí ve °C.

Vynález objasňují, nijak však neomezuji následující příklady praktického provedení.

15

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

20

Do roztoku 1,53 g 5-amino-2,1,3-benzothiadiazolu, získatelného hydrogenací 5-nitro-2,1,3-benzothiadiazolu v přítomnosti Raneyova niklu v methanolu, v 15 ml pyridinu se přidá roztok 3 g 5-dimethylaminonafthalensulfonchloridu („A“) v 10 ml pyridinu. Reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě 60 °C, reakční směs se vnese do 75 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a 25 zpracuje se obvyklým způsobem. Získá se 5-dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-naftalensulfonamid v podobě žluté pevné látky o teplotě tání 73 °C, přičemž draselná sůl má teplotu tání vyšší než 300 °C.

Podobně se získají reakcí následujících mZ-5-amino-2,1,3-benzothiadiazolů, kde znamená mZ

30

4-methyl

6-methyl

7-methyl

4,6-dimethyl

35

4,7-dimethyl

6,7-dimethyl

4-brom

6-brom

7-brom

40

4,6-dibrom

4,7-dibrom

6,7-dibrom

4-brom-6-methyl

4-brom-7-methyl

45

6-brom-7-methyl

4-methyl-6-brom

4-methyl-7-brom

6-methyl-7-brom

4-brom-6-ethyl

50

4-brom-7-ethyl

6-brom-7-ethyl

4-ethyl-6-brom

4-ethyl-7-brom

6-ethyl-7-brom

55

4-chlor

- 6-chlor
- 7-chlor
- 4-brom-6-terc.-butyl
- 4-brom-7-terc.-butyl
- 5 6-brom-7-terc.-butyl
- 4-terc.-butyl-6-brom
- 4-terc.-butyl-7-brom
- 6-terc.-butyl-7-brom
- 4-chlor-6-methyl
- 10 4-chlor-7-methyl
- 6-chlor-7-methyl
- 4-methyl-6-chlor
- 4-methyl-7-chlor
- 6-methyl-7-chlor
- 15 4-dimethylamino
- 6-dimethylamino
- 7-dimethylamino

s „A“ následující 5-dimethylamino-mZ-1-naftalensulfonamidy, kde mZ znamená

- 20 N-(4-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl) o teplotě tání 159 °C
- N-(6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4,6-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 25 N-(4,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl) o teplotě tání 151 °C
- N-(6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 30 N-(4,6-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4,7-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 35 N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-methyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-methyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-6-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 40 N-(4-brom-7-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-ethyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-ethyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 45 N-(4-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl) o teplotě tání 168 °C
- N-(6-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 50 N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-chlor-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 55 N-(4-chlor-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)

- N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-6-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 5 N-(4-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)

- 10 Obdobně se získá reakcí 4-amino-2,1,3-benzothiadiazolu s „A“ 5-dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1-naftalensulfonamid o teplotě tání 81 °C a reakcí následujících 4-amino-mZ-2-1,3-benzothiadiazolenů, kde mZ znamená skupinu

- 5-methyl
 6-methyl
 15 7-methyl
 5,6-dimethyl
 5,7-dimethyl
 6,7-dimethyl
 5-brom
 20 6-brom
 7-brom
 5,6-dibrom
 5,7-dibrom
 6,7-dibrom
 25 5-brom-6-methyl
 5-brom-7-methyl
 6-brom-7-methyl
 5-methyl-6-brom
 5-methyl-7-brom
 30 6-methyl-7-brom
 5-brom-6-ethyl
 5-brom-7-ethyl
 6-brom-7-ethyl
 5-ethyl-6-brom
 35 5-ethyl-7-brom
 6-ethyl-7-brom
 5-chlor
 6-chlor
 7-chlor
 40 5-brom-6-terc.-butyl
 5-brom-7-terc.-butyl
 6-brom-7-terc.-butyl
 5-terc.-butyl-6-brom
 5-terc.-butyl-7-brom
 45 6-terc.-butyl-7-brom
 5-chlor-6-methyl
 5-chlor-7-methyl
 6-chlor-7-methyl
 5-methyl-6-chlor
 50 5-methyl-7-chlor
 6-methyl-7-chlor
 5-dimethylamino
 6-dimethylamino
 7-dimethylamino

s „A“ následující 5-dimethylamino-mZ-1-naftalensulfonamidy, kde mZ znamená

- N-(5-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl) o teplotě tání 154 °C
 N-(6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 5 N-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl) o teplotě tání 170 °C
 N-(5,6-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 10 N-(6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5,6-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5,7-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 15 N-(5-brom-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-brom-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-methyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-methyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 20 N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-brom-6-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-brom-7-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-ethyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 25 N-(5-ethyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(6-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 30 N-(5-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 35 N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-chlor-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-chlor-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl) o t. tání 170 °C
 N-(5-methyl-6-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 40 N-(5-methyl-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(5-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)
 45

Příklad 2

- Do roztoku 3,01 g 4-terc.-butyl-N-(1,2-diamino-4-fenyl)-1-benzensulfonamidu a 4,1 g triethylaminu ve 100 ml toluenu se přidá roztok 3 g thionylchloridu v 15 ml toluenu, směs se ohřevem udržuje po dobu jedné hodiny na teplotě 110 °C, zpracuje se obvyklým způsobem a získá se 4-terc.-butyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-benzensulfonamid o teplotě tání 198 °C.

Obdobně se získá reakcí N-(1,2-diamino-4-fenyl)-1-benzensulfonamidu s thionylchloridem N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-benzensulfonamid a obdobnou reakcí následujících N-(1,2-diamino-4-fenyl)-mZ-1-benzensulfonamidů, kde mZ znamená

- 5 4-fluor
- 4-chlor
- 4-brom
- 4-jod
- 4-ethyl
- 10 4-propyl
- 4-isopropyl
- 3,4-dimethyl
- 2,5-dimethyl
- 2,5-diethyl
- 15 2,4-diethyl
- 2,5-dipropyl
- 2,4,6-trimethyl
- 2,4-dichlor
- 2,5-dichlor
- 20 3,4-dichlor
- 3,5-dichlor
- 5-brom-2-methyl
- 5-brom-2-ethyl
- 5-brom-2-propyl
- 25 2,5-difluor
- 3,6-difluor
- 2,4,5-trichlor
- 2-chlor-4-fluor
- 3-chlor-5-fluor
- 30 2-chlor-5-methyl
- 3-chlor-5-methyl
- 2-butyl-5-brom
- 2-brom-5-butyl
- 2-brom-5-propyl
- 35 5-fluor-2-methyl
- 2-brom-5-ethyl

s thionylchloridem následující N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-mZ-benzensulfonamidy, kde mZ znamená

- 40 4-fluor
- 4-chlor
- 4-brom o teplotě tání 195 °C
- 4-jod
- 45 4-ethyl
- 4-propyl
- 4-isopropyl
- 3,4-dimethyl
- 2,5-dimethyl
- 50 2,5-diethyl
- 2,4-diethyl
- 2,5-dipropyl
- 2,4,6-trimethyl
- 2,4-dichlor
- 55 2,5-dichlor

- 3,4-dichlor
 3,5-dichlor
 5-brom-2-methyl o teplotě tání 185 °C
 5-brom-2-ethyl
 5 5-brom-2-propyl o teplotě tání 182 °C
 2,5-difluor
 3,6-difluor
 2,4,5-trichlor
 2-chlor-4-fluor
 10 3-chlor-5-fluor
 2-chlor-5-methyl
 3-chlor-2-methyl
 2-butyl-5-brom
 2-brom-5-butyl
 15 2-brom-5-propyl o teplotě tání 299 °C
 5-fluor-2-methyl
 2-fenyl o teplotě tání 175 °C
 2-brom-5-ethyl o teplotě tání 183 °C

20

Příklad 3

- Zahříváním se udržuje na teplotě 75 °C po dobu 30 minut roztok 1 g 5-dimethylamino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- nebo -N-oxid)-1-naftalensulfonamidu (získatelného zahříváním
 25 5-dimethylamino-N-(1-azido-2-nitro-4-fenyl)-1-naftalensulfonamidu v ledové kyselině octové) a 5 ml triethylfosfitu v 50 ml absolutního ethanolu. Po odstranění rozpouštědla a obvyklém zpracování se získá 5-dimethylamino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-naftalensulfonamid o teplotě tání 106 °C.

- 30 Obdobně se získají reakcí následujících 5-dimethylamino-mZ-1-naftalensulfonamidů, kde mZ znamená

- N-(4-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 35 N-(7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4,6-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 40 N-(6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4,6-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 45 N-(4-brom-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-methyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 50 N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-brom-6-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-ethyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 55 N-(4-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)

- N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 5 N-(4-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 10 N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-chlor-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-methyl-6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 15 N-(4-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(4-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1-nebo 3-N-oxid)
 20 s triethylfosfitem následující 5-dimethylamino-mZ-1-naftalensulfonamidy, kde mZ znamená skupinu

- N-(4-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 25 N-(6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 30 N-(4-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 35 N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 40 N-(4-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 45 N-(4-ethyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 50 N-(7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 55 N-(4-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)

- N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 5 N-(4-methyl-6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 10 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)

Příklad 4

- 15 Za tlaku okolí a za teploty 20 °C se hydrogenuje roztok 1 g 3-nitro-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-benzensulfonamidu v 25 ml methanolu na 1 g Raneyova niklu. Roztok se zfiltruje, odpaří a tak se získá 3-amino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-benzensulfonamid.

Obdobně se získají za použití

- 20 4-nitro-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamidu,
 2-nitro-5-methyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamidu,
 4-nitro-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamidu,
 3-nitro-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamidu,
 25 2-nitro-5-methyl-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamidu a
 2-methyl-5-nitro-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamidu

následující sloučeniny

- 30 4-amino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamid
 2-amino-5-methyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamid
 4-amino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamid
 3-amino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamid
 2-amino-5-methyl-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamid
 35 2-methyl-5-amino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzosulfonamid

Příklad 5

- 40 Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 5-amino-2,1,3-benzoxadiazolu (získatelného redukcí 5-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-1- nebo 3-N-oxidu triethylfosfitem) s 2-ethylbenzen-sulfochloridem 2-ethyl-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzensulfonamid.

Obdobně se získají z 5-amino-mZ-2,1,3-benzoxadiazolů, kde mZ znamená skupinu

- 45 4-methyl
 6-methyl
 7-methyl
 4,6-dimethyl
 50 4,7-dimethyl
 6,7-dimethyl
 4-brom
 6-brom
 7-brom
 55 4,6-dibrom

- 4,7-dibrom
- 6,7-dibrom
- 4-brom-6-methyl
- 4-brom-7-methyl
- 5 6-brom-7-methyl
- 4-methyl-6-brom
- 4-methyl-7-brom
- 6-methyl-7-brom
- 4-brom-6-ethyl
- 10 4-brom-7-ethyl
- 6-brom-7-ethyl
- 4-ethyl-6-brom
- 4-ethyl-7-brom
- 6-ethyl-7-brom
- 15 4-chlor
- 6-chlor
- 7-chlor
- 4-brom-6-terc.-butyl
- 4-brom-7-terc.-butyl
- 20 6-brom-7-terc.-butyl
- 4-terc.-butyl-6-brom
- 4-terc.-butyl-7-brom
- 6-terc.-butyl-7-brom
- 4-chlor-6-methyl
- 25 4-chlor-7-methyl
- 6-chlor-7-methyl
- 4-methyl-6-chlor
- 4-methyl-7-chlor
- 6-methyl-7-chlor
- 30 4-dimethylamino
- 6-dimethylamino
- 7-dimethylamino

35 reakcí s 2-ethylbenzensulfochloridem následující 2-ethyl-mZ-benzensulfonamidy, kde mZ znamená

- N-(4-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- 40 N-(4,6-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(4,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- 45 N-(7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(4,6-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(4,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- 50 N-(4-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(4-methyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(4-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- 55 N-(4-brom-6-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)

- N-(4-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-ethyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 5 N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 10 N-(4-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 15 N-(4-chlor-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 20 N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- 25 Odpovídajícími reakcemi s 2-ethyl-5-brombenzensulfochloridem se získají následující 2-ethyl-5-brom-mZ-benzensulfonamidy, kde mZ znamená
- N-(4-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 30 N-(7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 35 N-(6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 40 N-(4-brom-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 45 N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-ethyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 50 N-(4-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 55 N-(4-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)

- N-(6-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 5 N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 10 N-(4-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 15 N-(4-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)

20 a obdobnou reakcí s 2-propyl-5-brombenzensulfochloridem se získají následující 2-propyl-5-brom-mZ-1-benzensulfonamidy, kde mZ znamená

- N-(4-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 25 N-(4,6-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 30 N-(7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 35 N-(4-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 40 N-(4-brom-6-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-ethyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 45 N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 50 N-(4-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 55 N-(4-chlor-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)

- N-(4-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 5 N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
- 10 Obdobně se získají z 5-amino-mZ-2,1,3-benzothiadiazolů, kde mZ znamená skupinu
- 4-methyl
 6-methyl
 7-methyl
 15 4,6-dimethyl
 4,7-dimethyl
 6,7-dimethyl
 4-brom
 6-brom
 20 7-brom
 4,6-dibrom
 4,7-dibrom
 6,7-dibrom
 4-brom-6-methyl
 25 4-brom-7-methyl
 6-brom-7-methyl
 4-methyl-6-brom
 4-methyl-7-brom
 6-methyl-7-brom
 30 4-brom-6-ethyl
 4-brom-7-ethyl
 6-brom-7-ethyl
 4-ethyl-6-brom
 4-ethyl-7-brom
 35 6-ethyl-7-brom
 4-chlor
 6-chlor
 7-chlor
 4-brom-6-terc.-butyl
 40 4-brom-7-terc.-butyl
 6-brom-7-terc.-butyl
 4-terc.-butyl-6-brom
 4-terc.-butyl-7-brom
 6-terc.-butyl-7-brom
 45 4-chlor-6-methyl
 4-chlor-7-methyl
 6-chlor-7-methyl
 4-methyl-6-chlor
 4-methyl-7-chlor
 50 6-methyl-7-chlor
 4-dimethylamino
 6-dimethylamino
 7-dimethylamino

reakcí s 2-ethylbenzensulfochloridem následující 2-ethyl-mZ-benzensulfonamidy, kde mZ znamená

- N-(4-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 5 N-(6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4,6-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 10 N-(4-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4,6-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4,7-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 15 N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-methyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 20 N-(4-methyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-6-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-7-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 25 N-(4-ethyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-ethyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 30 N-(7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 35 N-(4-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-chlor-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-chlor-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 40 N-(4-methyl-6-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-methyl-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 45 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)

a obdobnou reakcí s 2-ethyl-5-brombenzensulfochloridem následující 2-ethyl-5-brom-mZ-benzensulfonamidy, kde mZ znamená

- 50 N-(4-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4,6-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- N-(4,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 55 N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)

- N-(4-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 5 N-(4,7-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 10 N-(4-methyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 15 N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-ethyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-ethyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 20 N-(6-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 25 N-(4-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 30 N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-6-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 35 N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)

a obdobnou reakcí s 2-propyl-5-brombenzensulfochloridem následující 2-propyl-5-brom-mZ-benzensulfonamidy, kde mZ znamená

- 40 N-(4-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 45 N-(4,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 50 N-(4,6-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 55 N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)

- N-(4-methyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 5 N-(4-brom-7-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-ethyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-ethyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 10 N-(4-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 15 N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlor-6-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 20 N-(4-chlor-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-6-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(4-methyl-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 25 N-(4-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)
- 30 **Příklad 6**
- Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 6-amino-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridinu s „A“ 5-dimethylamino-N-(1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-1-naftalensulfonamid.
- 35 Obdobně se získají z následujících mZ-6-amino-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridinů, kde mZ znamená skupinu
- 5-methyl
 7-methyl
 40 5,7-dimethyl
 5-brom
 7-brom
 5,7-dibrom
 5-brom-7-methyl
 45 5-methyl-7-brom
 5-brom-7-ethyl
 5-ethyl-7-brom
 5-chlor
 7-chlor
 50 5-brom-7-terc.-butyl
 5-terc.-butyl-7-brom
 5-chlor-7-methyl
 5-methyl-7-chlor
 5-dimethylamino
 55 7-dimethylamino

reakcí s „A“ následující 5-dimethylamino-N-(mZ-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-1-naftalensulfonamidy, kde mZ znamená skupinu

- 5 5-methyl
- 7-methyl
- 5,7-dimethyl
- 5-brom
- 7-brom
- 10 5,7-dibrom
- 5-brom-7-methyl
- 5-methyl-7-brom
- 5-brom-7-ethyl
- 5-ethyl-7-brom
- 15 5-chlor
- 7-chlor
- 5-brom-7-terc.-butyl
- 5-terc.-butyl-7-brom
- 5-chlor-7-methyl
- 20 5-methyl-7-chlor
- 5-dimethylamino
- 7-dimethylamino

- 25 Obdobně se získá reakcí 6-amino-1,2,5-thiadiazolo-[3,4-b]-pyridinu s „A“ 5-dimethylamino-N-(1,2,5-thiadiazolo-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-1-naftalensulfonamid.

Obdobně se získají z následujících mZ-6-amino-1,2,5-thiadiazolo-[3,4-b]-pyridinů, kde mZ znamená skupinu

- 30 5-methyl
- 7-methyl
- 5,7-dimethyl
- 5-brom
- 5-methyl-7-brom
- 35 5-brom-7-ethyl
- 5-ethyl-7-brom
- 5-chlor
- 7-chlor
- 5-brom-7-terc.-butyl
- 40 5-terc.-butyl-7-brom
- 5-chlor-7-methyl
- 5-methyl-7-chlor
- 5-dimethylamino
- 7-dimethylamino

- 45 reakcí s „A“ následující 5-dimethylamino-N-(mZ-1,2,5-thiadiazolo-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-1-naftalensulfonamidy, kde mZ znamená skupinu

- 5-methyl o teplotě tání 192 °C
- 50 7-methyl
- 5,7-dimethyl
- 5-brom
- 7-brom
- 5,7-dibrom
- 55 5-brom-7-methyl

- 5-methyl-7-brom
- 5-brom-7-ethyl
- 5-ethyl-7-brom
- 5-chlor
- 5 7-chlor
- 5-brom-7-terc.-butyl
- 5-terc.-butyl-7-brom
- 5-chlor-7-methyl
- 5-methyl-7-chlor
- 10 5-dimethylamino
- 7-dimethylamino

Obdobně se získá reakcí 5-amino-1,2,5-thiadiazolo-[3,4-b]-pyridinu s „A“ 5-dimethylamino-N-(1,2,5-thiadiazolo-[3,4-b]-pyridin-5-yl)-1-naftalensulfonamid.

- 15 Obdobně se získá reakcí 7-amino-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridinu s „A“ 5-dimethylamino-N-(1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridin-7-yl)-1-naftalensulfonamid.

- 20 Obdobně se získají z následujících mZ-7-amino-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridinů, kde mZ znamená skupinu

- 5-methyl
- 6-methyl
- 5,6-dimethyl
- 25 5-brom
- 6-brom
- 5,6-dibrom
- 5-brom-6-methyl
- 5-methyl-6-brom
- 30 5-brom-6-ethyl
- 5-ethyl-6-brom
- 5-chlor
- 6-chlor
- 5-brom-6-terc.-butyl
- 35 5-terc.-butyl-6-brom
- 5-chlor-6-methyl
- 5-methyl-6-chlor
- 5-dimethylamino
- 6-dimethylamino

- 40 reakcí s „A“ následující 5-dimethylamino-N-(mZ-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-1-naftalensulfonamidy, kde mZ znamená skupinu

- 5-methyl
- 45 6-methyl
- 5,6-dimethyl
- 5-brom
- 6-brom
- 5,6-dibrom
- 50 5-brom-6-methyl
- 5-methyl-6-brom
- 5-brom-6-ethyl
- 5-ethyl-6-brom
- 5-chlor
- 55 6-chlor

5-brom-6-terc.-butyl
 5-terc.-butyl-6-brom
 5-chlor-6-methyl
 5-methyl-6-chlor
 5
 5-dimethylamino
 6-dimethylamino

Obdobně se získá reakcí 7-amino-1,2,5-thiadiazolo-[3,4-b]-pyridinu s „A“ 5-dimethylamino-N-(1,2,5-thiadiazolo-[3,4-b]-pyridin-7-yl)-1-naftalensulfonamid.

10

Obdobně se získají z následujících mZ-7-amino-1,2,5-thiadiazolo-[3,4-b]-pyridinů, kde mZ znamená skupinu

15
 5-methyl
 6-methyl
 5,6-dimethyl
 5-brom
 6-brom
 5,6-dibrom
 20
 5-brom-6-methyl
 5-methyl-6-brom
 5-brom-6-ethyl
 5-ethyl-6-brom
 5-chlor
 25
 6-chlor
 5-brom-6-terc.-butyl
 5-terc.-butyl-6-brom
 5-chlor-6-methyl
 5-methyl-6-chlor
 30
 5-dimethylamino
 6-dimethylamino

reakcí s „A“ následující 5-dimethylamino-N-(mZ-1,2,5-thiadiazolo-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-1-naftalensulfonamidy, kde mZ znamená skupinu

35

5-methyl
 6-methyl
 5,6-dimethyl
 5-brom
 40
 6-brom
 5,6-dibrom
 5-brom-6-methyl
 5-methyl-6-brom
 5-brom-6-ethyl
 45
 5-ethyl-6-brom
 5-chlor
 6-chlor
 5-brom-6-terc.-butyl
 5-terc.-butyl-6-brom
 50
 5-chlor-6-methyl
 5-methyl-6-chlor
 5-dimethylamino
 6-dimethylamino

Příklad 7

Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 4-amino-2,1,3-benzoxadiazolu s „A“ 5-dimethylamino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1-naftalensulfonamid a z následujících 4-amino-mZ-2,1,3-benzoxadiazolů, kde mZ znamená skupinu

- 5-methyl
- 6-methyl
- 7-methyl
- 10 5,6-dimethyl
- 5,7-dimethyl
- 6,7-dimethyl
- 5-brom
- 6-brom
- 15 7-brom
- 5,6-dibrom
- 5,7-dibrom
- 6,7-dibrom
- 5-brom-6-methyl
- 20 5-brom-7-methyl
- 6-brom-7-methyl
- 5-methyl-6-brom
- 5-methyl-7-brom
- 6-methyl-7-brom
- 25 5-brom-6-ethyl
- 5-brom-7-ethyl
- 6-brom-7-ethyl
- 5-ethyl-6-brom
- 5-ethyl-7-brom
- 30 6-ethyl-7-brom
- 5-chlor
- 6-chlor
- 7-chlor
- 5-brom-6-terc.-butyl
- 35 5-brom-7-terc.-butyl
- 6-brom-7-terc.-butyl
- 5-terc.-butyl-6-brom
- 5-terc.-butyl-7-brom
- 6-terc.-butyl-7-brom
- 40 5-chlor-6-methyl
- 5-chlor-7-methyl
- 6-chlor-7-methyl
- 5-methyl-6-chlor
- 5-methyl-7-chlor
- 45 6-methyl-7-chlor
- 5-dimethylamino
- 6-dimethylamino
- 7-dimethylamino

50 reakcí s „A“ následující 5-dimethylamino-mZ-1-naftalensulfonamidy, kde mZ znamená

- N-(5-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
- N-(6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
- N-(7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
- 55 N-(5,6-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

- N-(5,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6,7-dimethyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 5 N-(7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5,6-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6,7-dibrom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-brom-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 10 N-(5-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-brom-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-methyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-methyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 15 N-(5-brom-6-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-brom-7-ethyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-ethyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 20 N-(6-ethyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-brom-6-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 25 N-(5-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-brom-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-terc.-butyl-6-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-brom-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 30 N-(5-chlor-6-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-chlor-7-methyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-methyl-6-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 35 N-(6-methyl-7-chlor-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(7-dimethylamino-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

40

Příklad 8

- Smísí se roztok 6 g 4-amino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzensulfonamidu a 0,5 g
 chloridu titaničitého ve 100 ml methanolu s 1 ml čerstvě destilovaného acetaldehydu. Přidají se
 45 4 g natriumkyanborhydridu a míchá se po dobu 30 hodin. Přidá se studená polokoncentrovaná
 kyselina chlorovodíková, reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem a získá se 4-
 ethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-benzensulfonamid.

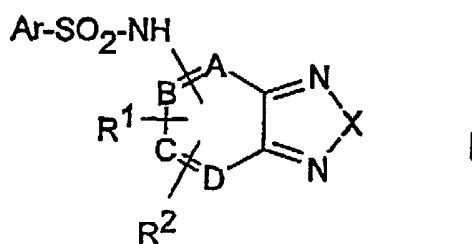
Příklad 9

Obdobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 5-amino-2,1,3-benzothiadiazolu s následujícími M-naftalensulfochloridy, kde M znamená skupinu

- 5 5-diethylamino
5-isopropylamino
5-isopropylmethylamino
5-methylamino
- 10 5-ethylamino
5-propylamino
5-butylamino
5-pentylamino
- 15 s následujícími M-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1-naftalensulfonamidy, kde M znamená skupinu
- 20 5-diethylamino
5-isopropylamino
5-isopropylmethylamino
5-methylamino
5-ethylamino
5-propylamino
5-butylamino
25 5-pentylamino.

Farmakologické testy

- 30 Pro některé charakteristické sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu byly zjištěny následující hodnoty IC_{50} (koncentrace v $\mu\text{mol/l}$) pro 50% inhibici vázání ^{125}J -endothelinu-1 na membrány krysí aorty (ET_A) ($^{\circ}\text{C}$ v předposledním sloupci tabulky se týkají teplot tání, v posledním sloupci tabulky je odkaz na stránku a řádek, kde je sloučenina v popise uvedena).

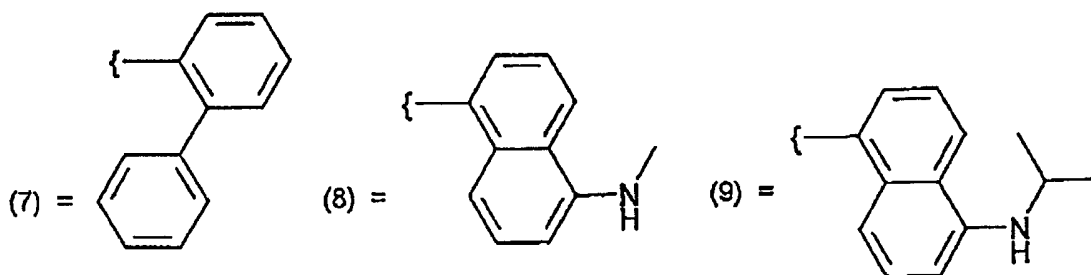
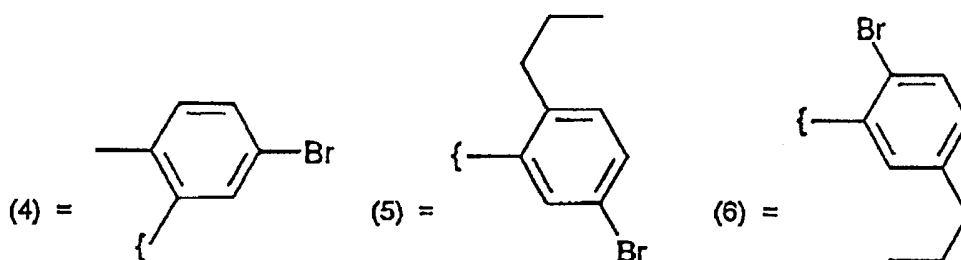
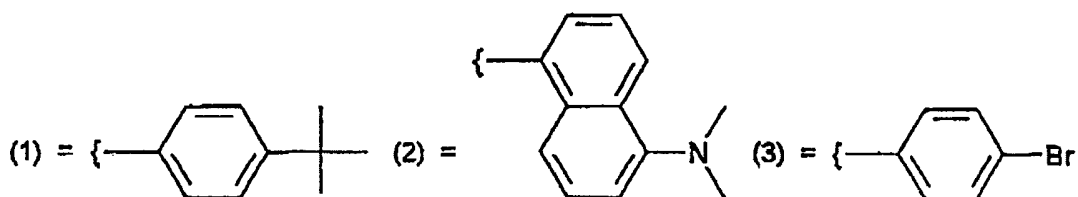


A=B-C=D	R ¹	R ²	X	Ar	IC ₅₀	t.t. (°C)	
(I) 5-yl*	H	H	S	(1)	>10	198	19/23
(I) 5-yl	H	H	S	(2)	0,022	>300; potassium salt	14/5
(I) 5-yl	4-Cl	H	S	(2)	3	168	16/11
(I) 4-yl	7-CH ₃	H	S	(2)	2,8	170	18/11
(I) 4-yl	6-CH ₃	7-CH ₃	S	(2)	>10	182	19
(I) 4-yl	6-Cl	7-CH ₃	S	(2)	>10	170	19/11
(I) 5-yl	H	H	S	(3)	>10	195	20/33
(I) 5-yl	H	H	S	(4)	1,4	185	21/15
(I) 5-yl	H	H	S	(5)	4,3	182	21/17

A=B-C=D	R ¹	R ²	X	Ar	IC ₅₀	t.t. (°C)	
(I) 5-yl	H	H	S	(6)	0,79	299	21/27
(I) 5-yl	H	H	O	(2)	0,4	106	22/4
(I) 5-yl	H	H	S	(8)	0,0054	185-187	45/18
(I) 5-yl	H	H	S	(9)	0,0021	145-147	45/16
(I) 5-yl	H	H	S	(7)	0,11	175	21/29
(II) 6-yl	5-CH ₃	H	S	(2)	3,3	192	38/18
(II) 6-yl	H	H	S	(2)	0,012		37/25

(I) = -CH=CH-CH=CH-

(II) = -N=CH-CH=CH-

* = poloha NH-SO₂-Ar

Následující příklady blíže objasňují farmaceutické prostředky:

10

Příklad A

Injekční fioly

15

Roztok 100 g účinné sloučeniny obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu ve 3 litrech dvakrát destilované vody se nastaví na hodnotu pH 6,5 2N kyselinou chlorovodíkovou, sterilně se zfiltruje a plní se do injekčních fiol a lyofilizuje se za sterilních podmínek, fioly se uzavřou sterilním způsobem. Každá injekční fiola obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B

Čípky

- 5 Roztaví se 20 g účinné sloučeniny obecného vzorce I se 100 g sojového lecithinu a se 1400 g kakaového másla, směs se lije do forem a nechá se zchladnut. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

10 Příklad C

Roztok

- 15 Připraví se roztok 1 g účinné sloučeniny obecného vzorce I, 9,38 g dihydrátu natrium-dihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu se 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Roztoku se používá jakožto očních kapek.

20 Příklad D

Mast

- 25 Smísí se 500 mg účinné sloučeniny obecného vzorce I s 99,5 g vazelíny za aseptických podmínek.

Příklad E

30 Tablety

- Směs 1 kg účinné sloučeniny obecného vzorce I, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisováním zpracuje na tablety o sobě známým způsobem, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

35

Příklad F

Dražé

40

- Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se posléze o sobě známým způsobem opatří povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, traganu a barviva.

45 Příklad G

Kapsle

- 50 Plní se o sobě známým způsobem 2 kg účinné látky obecného vzorce I do tvrdých želatinových kapslí tak, aby každá kapsle obsahovala 20 mg účinné látky.

Příklad H

Ampulky

- 5 Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně filtruje, plní se do ampulek, za sterilních podmínek se lyofilizuje a za sterilních podmínek se uzavře. Každá ampulka obsahuje 10 mg účinné látky.

10 Průmyslová využitelnost

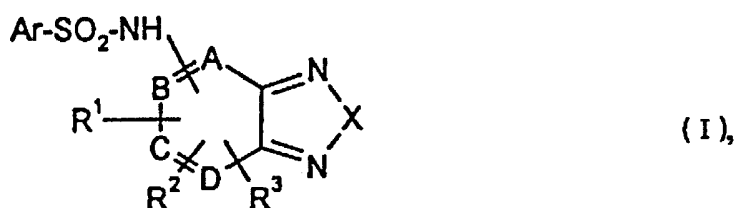
Derivát sulfonamidu jako účinná látka pro výrobu farmaceutických prostředků pro humánní a veterinární medicínu, zvláště k profylaxi a/nebo terapii onemocnění srdce, krevního oběhu a cév a především k léčení vysokého krevního tlaku a nedostatečnosti srdce.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Derivát sulfonamidu obecného vzorce I



25

kde znamená

–A=B–C=D– skupinu –CH=CH–CH=CH–, ve které je popřípadě jedna skupina CH nahrazena atomem dusíku,

30

Ar nesubstituovanou nebo jednou, dvakrát nebo třikrát atomem vodíku, atomem halogenu, skupinou Q, skupinou Ph, nebo NR⁴R⁵ substituovanou fenylovou nebo naftylovou skupinu,

R¹, R², R³ na sobě nezávisle atom vodíku, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nebo skupinu Q,

35

R⁴ a R⁵ na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu Q,

Q alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

40

Ph fenylovou skupinu,

X atom kyslíku nebo síry,

a jeho soli

45

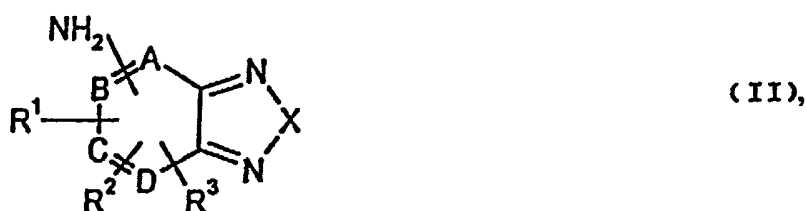
s výjimkou 4-methyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamidu, 4-nitro-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzensulfonamidu a 4-amino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-benzen-sulfonamidu.

2. Derivát sulfonamidu podle nároku 1, kterým je

- 5 a) 5-dimethylamino-N-[6-methyl-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]naftalensulfonamid,
 b) 5-dimethylamino-N-[4-brom-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]naftalensulfonamid,
 c) 5-dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)naftalensulfonamid,
 d) 5-dimethylamino-N-([1,2,5]-oxadiazol[3,4-b]pyridin-6-yl)naftalensulfonamid,
 e) 5-dimethylamino-N-(1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naftalensulfonamid,
 10 f) 5-dimethylamino-N-(6-brom-7-methyl-1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naftalensulfonamid,
 g) 2-fenyl-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)benzensulfonamid.

3. Způsob přípravy derivátu sulfonamidu a jeho solí podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se

- 15 a) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde má -A=B-C=D-, R¹, R², R³ a X shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde znamená

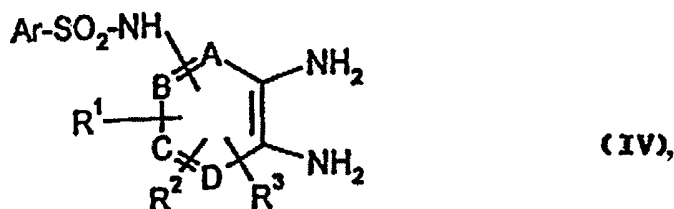
- 25 E atom chloru, bromu nebo jodu nebo volnou nebo reakčně obměněnou hydroxylovou skupinu
 a

Ar má shora uvedený význam, nebo

- 30 b) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

X atom síry

se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV

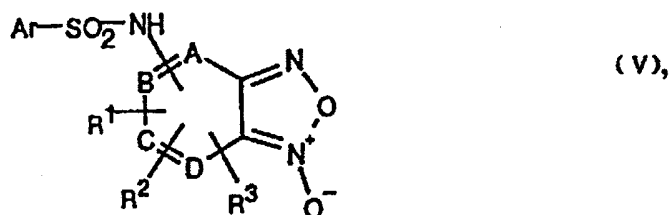


kde má -A=B-C=D-, Ar, R¹, R² a R³ shora uvedený význam, s thionylchloridem nebo s jeho reaktivním derivátem, nebo

- 40 c) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

X atom kyslíku,

se redukuje sloučenina obecného vzorce V



5

kde má $-A=B-C=D-$, Ar, R^1 , R^2 a R^3 shora uvedený význam,

a/nebo se sloučenina obecného vzorce I převede na svoji sůl.

10

4. Farmaceutický prostředek k boji proti nemocem, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako účinnou látku derivát sulfonamidu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky vhodné soli.

15

5. Derivát sulfonamidu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky vhodné soli pro použití jako endothelin receptorové antagonisty.

6. Použití derivátu sulfonamidu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky vhodných solí pro výrobu léčiva.

20

25

Konec dokumentu
