ČESKÁ A SLOVENSKÁ FEDERATIVNÍ REPUBLIKA
(19)

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00024-92

(13) A3

(22) 06.01.92

(32) 17.01.91, 08.07.91

5(51) C 07 D 213/75, 309/12, 405/12

(31) 91/91400098, 91/91401882

(33) EP, EP

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

(40) 12.08.92

(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, GB
I.C.I. PHARMA of LE GALIEN, Cergy Cedex, FR

(72) Waterson David, Macclesfield, GB

(54) Sulfonamidové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto deriváty obsahující

(57)

Vynález se týká sulfonamidových derivátů obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, R^2 a R^3 dohromady tvoří $-A^2-X^2-A^3-$, která definuje kruh mající 5 až 7 atomů, přičemž A^2 a A^3 každý znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a X^2 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, A^1 znamená přímou vazbu k X^1 nebo alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, X^1 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou skupinu, sulfonylovou skupinu nebo imino-skupinu, Ar znamená případně substituovanou fenylenovou skupinu nebo Ar znamená pyridylenovou skupinu, Q znamená atom dusíku nebo skupinu obecného vzorce CR^7, ve kterém R^7 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, R^4 a R^5 každý znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy, alkinylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo případně substituovanou fenylovou, benzylovou nebo pyridylovou skupinu nebo R^5 může znamenat atom vodíku a R^6 má některý z významů definovaných pro R^7, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, způsobu přípravy těchto derivátů, farmaceutických kompozic, které tyto deriváty obsahují jako účinnou látku a použití těchto derviátů jako inhibitorů 5-lipoxygenázy.

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
06 -1- 92

Sulfonamidové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto deriváty obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká nových sulfonamidových derivátů a zejména nových sulfonamidových derivátů, které jsou inhibitory enzymu 5-lipoxygenázy (dále bude tento enzym označován pouze jako 5-LO). Vynález se rovněž týká způsobu přípravy uvedených sulfonamidových derivátů a nových farmaceutických kompozic, které tyto deriváty obsahují jako účinné látky. Vynález rovněž zahrnuje použití uvedených sulfonamidových derivátů při léčení různých zánětových a/nebo alergických onemocnění, při kterých přímo nebo nepřímo působí produkty enzymem 5-LO katalyzované oxidace kyseliny arachidonové, jakož i přípravu nových léčiv pro takové použití.

Jak již bylo uvedeno, jsou dále popsané deriváty inhibitory enzymu 5-LO, o kterém je známo, že účinně působí při katalýze oxidace kyseliny arachidonové, která tvoří počátek kaskádovitého procesu vedoucího k fysiologicky účinným leukotrienům, jakými jsou leukotrieny B_4 (LTB_4), a peptidolipidovým leukotrienům, jakými jsou leukotrieny C_4 (LTC_4) a leukotrieny D_4 (LTD_4) a různé matabolity.

Biosyntetické vztahy a fyziologické vlastnosti leukotrienů byly shrnuty G.W. Taylor-em a S.R. Clarke-m v Trends in Pharmacological Sciences, 1986, 7, 100-103. Uvedené leukotrieny účinně působí, stejně jako jejich metabolity, při vzniku a rozvoji různých zánětových a alergických onemocnění, jakými jsou zánět kloubů (zejména revmatoidní artritida, osteoartritida a dna), zánět gastrointestinálního traktu (zejména zánětlivé střevní onemocnění, ulcerózní colitida a gastritida), kožní onemocnění (zejména psoriáza, ekzém a dermatitida) a onemocnění dýchacích cest (zejména astma, bronchitida a alergická rinitida), a při vzniku a rozvoji různých kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních poruch, jakými jsou infarkt myokardu, angina a periferní vaskulární onemocnění. Kromě toho jsou leukotrieny mediátory

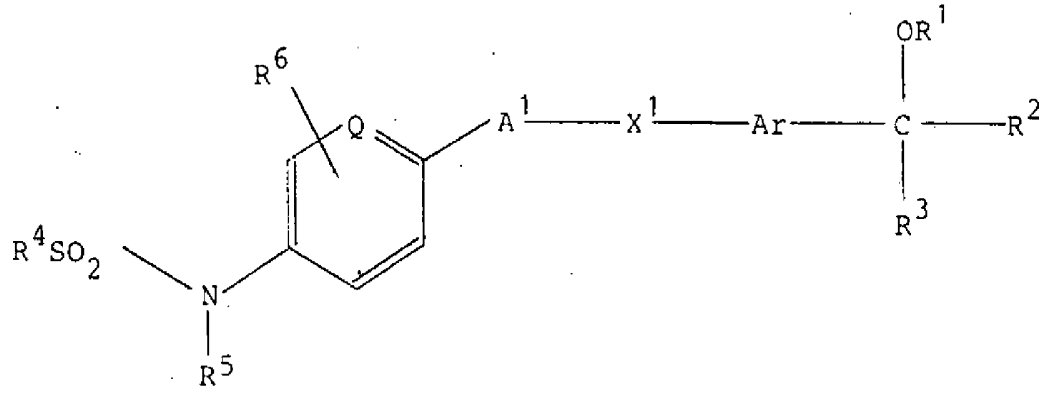
zánětových onemocnění a to na základě jejich schopnosti modulovat lymfocytovou a leukocytovou funkci. Další fyziologicky účinné metabolity kyseliny arachidonové, jakými jsou prostaglandiny a thromboxany, vznikají působením enzymu cyklooxygenázy na kyselinu arachidonovou.

V evropské patentové přihlášce 0375404 A2 se uvádí, že některé heterocyklické deriváty vykazuji inhibiční vlastnosti vůči enzymu 5-LO. Související evropská patentová přihláška č. 90306765.0 (publikovaná 23. 01. 91 jako evropská patentová přihláška 0409413) se týká diaryletherových heterocyklů, které rovněž vykazují inhibiční vlastnosti vůči uvedenému enzymu 5-LO.

Nyní bylo nově zjištěno, že některé sulfonamidové deriváty, které mají určité strukturní znaky, které jsou podobné strukturním znakům sloučenin zahrnutých ve výše uvedených patentových přihláškách, avšak které mají další strukturní znaky, zejména sulfonamidový substituent, které nejsou obsaženy ve sloučeninách podle uvedených patentových přihlášek, jsou účinnými inhibitory enzymu 5-LO a tudíž i inhibitory leukotrienové biosyntézy. Vzhledem k tomu jsou tyto sloučeniny cennými terapeutickými činidly, použitelnými například při léčení alergických stavů, psoriázy, astmatu, kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních poruch a/nebo zánětových a artritických stavů, které jsou indukované zcela anebo částečně jedním nebo několika leukotrieny.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou sulfonamidové deriváty obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo alkinylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy a R^2 a R^3 společně tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou A^2 a A^3 připojeny, definuje kruh mající 5 až 7 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3, které mohou být totožné nebo odlišné, každý znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a X^2 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, přičemž uvedený kruh může nést jeden, dva nebo tři substituenty, které mohou být totožné nebo odlišné a které jsou zvoleny z množiny zahrnující hydroxy-skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem kyslíku, ke kterému je A^2 připojen, a s atomem uhlíku, ke kterému je A^3 připojen, definuje kruh mající 5 až 7 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3, které mohou být totožné nebo odlišné, každý znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, a X^2 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, přičemž uvedený kruh může nést jeden, dva nebo tři alkylové substituenty s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy,

A^1 znamená přímou vazbu k X^1 nebo znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

X^1 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou skupinu nebo imino-skupinu,

Ar znamená fenylenovou skupinu, která může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými

atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, nebo Ar znamená pyridylenovou skupinu,

Q znamená atom dusíku nebo skupinu obecného vzorce CR^7, kde R^7 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkenylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy,

R^4 alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo alkinylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo R^4 znamená fenylovou, benzylovou nebo pyridylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxy-skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy,

R^5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo alkinylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo R^5 znamená fenylovou, benzylovou nebo pyridylovou skupinu, přičemž každá z těchto

skupin může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxy-skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy,

R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, nebo

R^5 a R^6 mohou být spojeny a tvořit tak alkylenovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkenylenovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž jedna nebo druhá skupina může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 uhlíkovými atomy a atomy halogenů,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Podle dalšího znaku vynálezu tvoří podstatu vynálezu sulfonamidové deriváty obecného vzorce I, ve kterém R^4 může znamenat fenylovou, benzylovou, naftylovou, pyridylovou nebo chinolylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxy-skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, karbamoylovou skupinu,

ureido-skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy a alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Pod generickým pojmem "alkylová skupina" se zde rozumí jak přímé, tak i rozvětvené alkylové skupiny. Nicméně přímé odkazy na jednotlivé konkrétní alkylové skupiny, například na "propylovou skupinu", se týkají pouze verze těchto skupin s přímým uhlíkovým řetězcem, zatímco odkazy na rozvětvené alkylové skupiny, například na "isopropylovou skupinu", se zase týkají pouze verze alkylových skupin s rozvětveným uhlíkovým řetězcem. Analogická konvence se vztahuje i na ostatní generické pojmy.

Je samozřejmé, že pokud některá ze sloučenin obecného vzorce I vykazuje tautomerii a zde uvedené vzorce představují pouze jednu z možných tautomerních forem, potom vynález zahrnuje libovolnou tautomerní formu sloučeniny obecného vzorce I, která vykazuje inhibiční vlastnosti vůči enzymu 5-LO, a není tedy omezen pouze na některou z tautomerních forem zobrazenou daným obecným vzorcem.

Dále je samozřejmé, že pokud některá ze sloučenin obecného vzorce I existuje v opticky aktivní nebo racemické formě vzhledem k tomu, že jeden nebo více substituentů obsahuje asymetrický uhlíkový atom, potom vynález zahrnuje libovolnou opticky aktivní nebo racemickou formu sloučeniny obecného vzorce I, která vykazuje inhibiční vlastnosti vůči uvedenému enzymu 5-LO. Syntéza těchto opticky aktivních forem může být provedena velmi dobře známými standardními postupy, například syntézou za použití opticky aktivních výchozích látek nebo rozštěpením racemické formy. Stejně tak inhibiční vlastnosti vůči enzymu 5-LO mohou být vyhodnoceny za použití dále uvedených standardních laboratorních technik.

Vhodné významy výše uvedených obecných generických

pojmů jsou významy, které jsou uvedeny v následujícím textu.

Vhodným významem obecného substituentu R^1, v případě, kdy tento substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo butylová skupina; v případě, že tento substituent znamená alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy, potom je výhodným významem tohoto substituentu například allylová skupina, 2-butenylová skupina nebo 3-butenylová skupina a v případě, že uvedený obecný substituent znamená alkinylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy, potom tento substituent vhodně znamená například 2-propinylovou skupinu nebo 2-butinylovou skupinu.

V případě, že R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou vázány A^2 a A^3, definuje kruh mající 5 až 7 kruhových atomů, potom vhodnou hodnotou pro A^2 a A^3, které mohou být totožné nebo odlišné, v případě, že každý znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, je například methylenová skupina, ethylenová skupina nebo trimethylenová skupina. Vhodné hodnoty pro substituenty, které mohou být přítomné na uvedeném 5- až 7-členném kruhu, zahrnují například:

pro alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu a isobutylovou skupinu;
pro alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, propoxylovou skupinu, isopropoxylovou skupinu a butoxylovou skupinu.

V případě, že R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného

$-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem kyslíku, ke kterému je vázán A^2, a společně s atomem uhlíku, ke kterému je vázán A^3, definuje kruh mající 5 až 7 kruhových atomů, potom vhodnou hodnotou pro A^2 a A^3, které mohou být totožné nebo odlišné, v případě, že každý znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, je například methylenová skupina, ethylenová skupina nebo trimethylenová skupina. Vhodné hodnoty pro alkylové substituenty s 1 až 4 uhlíkovými atomy, které mohou být přítomné na uvedeném 5- až 7-členném kruhu, zahrnují například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu a butylovou skupinu.

Vhodnou hodnotou pro R^3 v případě, že tento obecný substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo butylová skupina; v případě, že tento obecný substituent znamená alkenylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, potom jeho výhodným významem je například vinylová skupina, allylová skupina, 2-butenylová skupina nebo 3-butenylová skupina; v případě, že uvedený obecný substituent znamená alkinylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, potom jeho výhodným významem je například ethinylová skupina, 2-propinylová skupina nebo 2-butinylová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent A^1 v případě, že tento substituent znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, je například methylenová skupina, ethylenová skupina nebo trimethylenová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent Ar v případě, kdy tento substituent znamená fenylenovou skupinu, je například 1,3-fenylenová skupina nebo 1,4-fenylenová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent Ar v případě, že tento substituent znamená pyridylenovou skupinu, je například 3,5-pyridylenová skupina nebo 2,6-pyridylenová skupina.

Vhodným významem pro halogenový substituent, který

může být přítomen na obecném substituentu Ar, je například atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

Vhodným významem pro alkanoylaminový substituent se 2 až 4 uhlíkovými atomy, který může být přítomen na obecném substituentu Ar, je například acetamido-skupina, propionamido-skupina nebo butyramido-skupina.

Vhodným významem pro alkylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, který může být přítomen na obecném substituentu Ar, je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, sek.butylová skupina nebo terc.butylová skupina.

Vhodným významem pro alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, který může být přítomen na obecném substituentu Ar, je například methoxylová skupina, ethoxylová skupina, propoxylová skupina, isopropoxylová skupina nebo butoxylová skupina.

Vhodným významem pro alkylaminový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, který může být přítomen na obecném substituentu Ar, je například methylaminová skupina, ethylaminová skupina, propylaminová skupina, isopropylaminová skupina, butylaminová skupina, isobutylaminová skupina, sek.butylaminová skupina nebo terc.butylaminová skupina.

Vhodným významem pro dialkylaminový substituent, ve kterém každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a který může být přítomen na obecném substituentu Ar, je například dimethylaminová skupina, diethylaminová skupina, dipropylaminová skupina, dibutylaminová skupina nebo ethylmethylaminová skupina.

Vhodným významem pro fluoralkylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, který může být přítomen na obecném substituentu Ar, je například fluormethylová skupina, fluorethylová skupina, fluorpropylová skupina, fluorisopropylová skupina, fluorbutylová skupina, difluormethylová skupina nebo

trifluorethylová skupina.

Vhodné hodnoty pro obecný substituent R^7 zahrnují například:

pro atom halogenu	atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu;
pro alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek.butylovou skupinu a terc.butylovou skupinu;
pro alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, propoxylovou skupinu, isopropoxylovou skupinu a butoxylovou skupinu;
pro alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methylaminovou skupinu, ethylaminovou skupinu, propylaminovou skupinu, isopropylaminovou skupinu, butylaminovou skupinu, sek.butylaminovou skupinu a terc.butylaminovou skupinu;
pro dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy:	dimethylaminovou skupinu, diethylaminovou skupinu, dipropylaminovou skupinu, ethylmethylaminovou skupinu a dibutylaminovou skupinu;

pro fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	fluormethylovou skupinu, fluorethylovou skupinu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, fluorpropylovou skupinu, fluorbutylovou skupinu a fluorisopropylovou skupinu;
proalkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy:	acetamidovou skupinu, propionamidovou skupinu a butyramidovou skupinu a
pro alkenylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy:	vinylovou skupinu, allylovou skupinu, 2-butenylovou skupinu a 3-butenylovou skupinu.

Vhodným významem pro obecný substituent R^4 v případě, že tento substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, sek.butylová skupina nebo terc.butylová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent R^4 v případě, že tento substituent znamená alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy, je například allylová skupina, 2-butenylová skupina nebo 3-butenylová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent R^4 v případě, že tento substituent znamená alkinylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy, je například 2-propinylová skupina nebo 2-butinylová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent R^4 nebo R^5 v případě, že tento substituent znamená pyridylovou skupinu,

je například 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina nebo 4-pyridylová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent R^4 v případě, že tento substituent znamená naftylovou skupinu, je například 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina, zejména 1-naftylová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent R^4 v případě, že tento substituent znamená chinolylovou skupinu, je například 2-chinolylová skupina, 3-chinolylová skupina, 4-chinolylová skupina, 5-chinolylová skupina, 6-chinolylová skupina, 7-chinolylová skupina nebo 8-chinolylová skupina, zejména 8-chinylylová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent R^5 v případě, že tento substituent znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, sek.butylová skupina nebo terc.butylová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent R^5 v případě, že tento substituent znamená alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy, je například allylová skupina, 2-butenylová skupina nebo 3-butenylová skupina.

Vhodným významem pro obecný substituent R^5 v případě, že tento substituent znamená alkinylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy, je například 2-propinylová skupina nebo 2-butinylová skupina.

Vhodné významy pro substituenty, které mohou být přítomné na obecných substituentech R^4 a R^5 v případě, že každý znamená fenylovou, benzylovou, naftylovou, pyridylovou nebo chinolylovou skupinu, zahrnují například:

pro atom halogenu: atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu;

pro alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy: methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, propoxylovou skupinu,

	isopropoxylovou skupinu a butoxylovou skupinu;
pro alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, sek.butylovou skupinu a terc.butylovou skupinu;
pro alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methylaminovou skupinu, ethylaminovou skupinu, propylaminovou skupinu, isopropylaminovou skupinu, butylaminovou skupinu, sek.butylaminovou skupinu a terc.butylaminovou skupinu;
pro dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy:	dimethylaminovou skupinu, diethylaminovou skupinu, dipropylaminovou skupinu, dibutylaminovou skupinu a ethylmethylaminovou skupinu;
pro alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy:	acetamidovou skupinu, propionamidovou skupinu a butyramidovou skupinu;
pro alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, propoxykarbonylovou skupinu a terc.butoxykarbonylovou skupinu.

Vhodné hodnoty pro R^6 zahrnují například:

pro atom halogenu:	atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu;
pro alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek.butylovou skupinu a terc.butylovou skupinu;
pro alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, propoxylovou skupinu, isopropoxylovou skupinu a butoxylovou skupinu;
pro alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methylaminovou skupinu, ethylaminovou skupinu, propylaminovou skupinu, isopropylaminovou skupinu, butylaminovou skupinu, sek.butylaminovou skupinu a terc.butylaminovou skupinu;
pro dialkylaminovou skupinu, ve které každá aminová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy:	dimethylaminovou skupinu, diethylaminovou skupinu, dipropylaminovou skupinu, ethylmethylaminovou skupinu a dibutylaminovou skupinu;
pro fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	fluormethylovou skupinu, fluor-

	ethylovou skupinu, difluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, fluorpropylovou skupinu, fluorbutylovou skupinu a fluorisopropylovou skupinu;
pro alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy:	acetamidovou skupinu, propionamidovou skupinu a butyramidovou skupinu.

Vhodným významem pro obecný substituent R^5 a R^6 v případě že tyto substituenty jsou spojeny a tvoří alkylenovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, je například ethylenová nebo trimethylenová skupina. Výhodně je obecný substituent R^6 uložen v poloze ortho vzhledem ke skupině $R^4SO_2NR^5$.

Vhodným významem pro obecný substituent R^5 a R^6 v případě, že tyto substituenty jsou spojeny a tvoří alkenylenovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, je například vinylenová skupina, 1-propen-1,3-diylová skupina nebo 2-propen-1,3-diylová skupina. Výhodně je obecný substituent R^6 umístěn v poloze ortho vzhledem k poloze $R^4SO_2NR^5$-skupiny.

Vhodné hodnoty pro substituenty, které mohou být přítomné na alkylenové skupině se 2 až 4 uhlíkovými atomy nebo na alkenylenové skupině se 2 až 4 uhlíkovými atomy v případě, že R^5 a R^6 jsou spojené, zahrnují například:

pro atom halogenu:	atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu a
pro alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy:	methylovou skupinu, ethylovou skupinu a propylovou skupinu.

Vhodnou farmaceuticky přijatelnou solí sloučeniny podle vynálezu je například adiční sůl sloučeniny podle vynálezu,

která je dostatečně bázická, s kyselinou, například adiční sůl například s anorganickou nebo organickou kyselinou, například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou trifluoroctovou, kyselinou citronovou nebo kyselinou maleinovou. Kromě toho je vhodnou farmaceuticky přijatelnou solí sloučeniny podle vynálezu, která je dostatečně kyselá, sůl alkalického kovu, například sodná nebo draselná sůl, sůl kovu alkalických zemin, například vápenatá nebo hořečnatá sůl, amonná sůl nebo sůl s organickou bází, která poskytuje fyziologicky přijatelný kationt, například sůl s methylaminem, dimethylaminem, trimethylaminem, piperidinem, morfolinem nebo tris-(2-hydroxyethyl)aminem.

Jednotlivé nové sloučeniny podle vynálezu zahrnují například sulfonamidové deriváty obecného vzorce I, ve kterém:

a) R^1 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, allylovou skupinu nebo 2-propinylovou skupinu a Q, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^4, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů.

b) R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny A^2 a A^3, definuje kruh mající 5 až 7 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3, které mohou být totožné nebo odlišné, každý znamená methylenovou, ethylenovou nebo trimethylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu a uvedený kruh může nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující hydroxyskupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, methoxylovou skupinu a ethoxylovou skupinu, a Q, R^1, A^1, X^1, Ar, R^4, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

c) R^1 a R^2 společně tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem kyslíku, ke kterému

je vázán A^2, a s atomem uhlíku, ke kterému je vázán A^3, definuje kruh mající 5 aý 7 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3, které mohou být totožné nebo odlišné, každý znamená methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu a uvedený kruh může nést jeden, dva nebo tři substituenty zvolené z množiny zahrnující methylovou skupinu, ethylovou skupinu a propylovou skupinu a R^3 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu, zatímco Q, A^1, X^1, Ar, R^4, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

d) A^1 znamená přímou vazbu k X^1 a X^1 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu a Q, R^1, R^2, R^3, Ar, R^4, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

e) A^1 znamená methylenovou skupinu a X^1 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu a Q, R^1, R^2, R^3, Ar, R^4, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

f) Ar znamená 1,3-fenylenovou nebo 1,4-fenylenovou skupinu, která může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahebující atom fluoru, atom chloru, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, ureido-skupinu, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, methylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, trifluormethylovou skupinu a acetamidovou skupinu a Q, A^1, X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

g) Ar znamená 3,5-pyridylenovou skupinu a Q, A^1, X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

h) Q znamená atom dusíku nebo skupinu obecného vzorce CR^7, kde R^7 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, methoxylovou

skupinu, ethoxylovou skupinu, propoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru nebo hydroxy-skupinu a R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^4, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

i) R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo 3-pyridylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo hydroxy-skupinu a Q, R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

j) R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, 1-naftylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu nebo 8-chinolylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, hydroxy-skupinu, methoxykarbonylovou skupinu nebo ethoxykarbonylovou skupinu a Q, R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^5 a R^6 mají některý z uvedených významů,

k) R^5 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, allylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu a Q, R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^4 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

l) R^6 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou

skupinu, propylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru nebo hydroxy-skupinu a Q, R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^4 a R^5 mají některý z výše uvedených významů,

m) R^5 a R^6 jsou spojené dohromady a tvoří ethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo vinylenovou skupinu, které mohou nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující methylovou skupinu, ethylovou skupinu a propylovou skupinu a Q, R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar a R^4 mají některý z výše uvedených významů,

n) Q znamená atom dusíku a R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^4, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

o) Q znamená skupinu obecného vzorce CR^7, kde R^7 znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu a R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^4, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

p) R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo propylovou skupinu nebo R^4 znamená fenylovou skupinu, která může nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, methylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu a Q, R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^5 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

q) R^5 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu nebo allylovou skupinu nebo R^5 znamená fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, které mohou nést jeden nebo dva substituenty zvolené ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, methylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu a Q, R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^4 a R^6 mají některý z výše uvedených významů,

r) R^5 znamená atom vodíku a Q, R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, R^4 a R^6 mají některý z výše uvedených významů nebo

s) R^6 je umístěn v poloze ortho vzhledem ke skupině $R^4SO_2NR^5$ a R^5 a R^6 jsou spojené dohromady a tvoří ethylenovou nebo trimethylenovou skupinu a Q, R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar a R^4 mají některý z výše uvedených významů,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sulfonamidové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, allylovou skupinu nebo 2-propinylovou skupinu,

R^2 a R^3 tvoří dohromady skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázané A^2 a A^3, definuje kruh mající 5 nebo 6 kruhových atomů, přičemž A^2 znamená ethylenovou skupinu, A^3 znamená ethylenovou skupinu nebo methylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu, přičemž uvedený kruh může nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, methoxylovou skupinu a ethoxylovou skupinu nebo

R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem kyslíku, ke kterému je vázán A^2, a společně s atomem uhlíku, ke kterému je vázán A^3, definuje kruh mající 5 nebo 6 kruhových atomů, přičemž A^2 znamená methylenovou skupinu, A^3 znamená methylenovou nebo ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu a uvedený kruh může nést jeden, dva nebo tři substituenty zvolené z množiny zahrnující methylovou skupinu, ethylovou skupinu a propylovou skupinu a R^3 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu,

A^1 znamená přímou vazbu k X^1 nebo znamená methylenovou skupinu

X^1 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

Ar znamená 1,3-fenylenovou skupinu nebo 1,4-fenylenovou skupinu, která může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitroskupinu, ureido-skupinu, methoxylovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, trifluormethylovou skupinu a acetamidovou skupinu nebo Ar znamená 3,5-pyridylenovou skupinu,

Q znamená atom dusíku nebo skupinu obecného vzorce CR^7, kde R^7 znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, methylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu,

R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, allylovou skupinu, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu, 3-hydroxypropylovou skupinu, 2-chlorethylovou skupinu nebo 3-chlorpropylovou skupinu,

R^5 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, allylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu, 3-hydroxypropylovou skupinu, 2-chlorethylovou skupinu, 3-chlorpropylovou skupinu nebo 2-methoxyethylovou skupinu,

R^6 znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, methylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu nebo R^5 a R^6 mohou být spojeny a tvořit ethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo vinylenovou skupinu,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sulfonamidové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená methylovou skupinu,

R^2 a R^3 společně tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány A^2 a A^3, definuje kruh mající 6 kruhových atomů, přičemž každý A^2 a A^3 znamená ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu a uvedený kruh může nést methylový nebo ethylový substituent v poloze alfa vzhledem k X^2,

A^1 znamená přímou vazbu k X^1 nebo methylenovou skupinu,

X^1 znamená thio-skupinu nebo oxy-skupinu,

Ar znamená 1,3-fenylenovou skupinu, která může případně nést fluorový substituent,

Q znamená atom dusíku nebo skupinu obecného vzorce CR^7, kde R^7 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo atom chloru,

R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R^5 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, allylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,

R^6 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo atom chloru nebo

R^5 a R^6 mohou být spojeny a tvořit ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sulfonamidové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená methylovou skupinu,

R^2 a R^3 společně tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány A^2 a A^3, definuje kruh mající 6 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3 znamenají ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu a uvedený kruh může nést methylový nebo ethylový substituent v poloze alfa vzhledem k X^2,

A^1 znamená přímou vazbu k X^1 nebo methylenovou skupinu,

X^1 znamená thio-skupinu nebo oxy-skupinu,
Ar znamená 1,3-fenylenovou skupinu, která může případně nést fluorový substituent,
Q znamená skupinu obecného vzorce CR^7, ve které R^7 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo atom chloru,
R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,
R^5 znamená atom vodíku,
R^6 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, atom fluoru nebo atom chloru,
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sulfonamidové deriváty obecného vzorce I, ve kterém
R^1 znamená methylovou skupinu,
R^2 a R^3 společně tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány A^2 a A^3, definuje kruh mající 6 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3 znamenají ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu a uvedený kruh může nést methylový substituent v poloze alfa vzhledem k X^2,
A^1 znamená přímou vazbu k X^1,
X^1 znamená thio-skupinu,
Ar znamená 1,3-fenylenovou skupinu,
Q znamená skupinu obecného vzorce CR^7, ve které R^7 znamená atom vodíku,
R^4 znamená methylovou skupinu,
R^5 znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a
R^6 znamená atom vodíku nebo atom chloru,
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sulfonamidové deriváty obecného vzorce I, ve kterém
R^1 znamená methylovou skupinu,
R^2a R^3 společně tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány A^2 a A^3, definuje kruh mající 6 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3 znamenají ethylenovou skupinu a X^2 znamená

oxy-skupinu a uvedený kruh může nést methylový nebo ethylový substituent v poloze alfa vzhledem k X^2,

A^1 znamená přímou vazbu k X^1,

X^1 znamená thio-skupinu,

Ar znamená 1,3-fenylenovou skupinu, která může případně nést fluorový substituent,

Q znamená skupinu obecného vzorce CR^7, ve které R^7 znamená atom vodíku nebo atom chloru,

R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu, 2-methoxykarbonylfenylovou skupinu nebo 8-chinolylovou skupinu,

R^5 znamená atom vodíku,

R^6 znamená atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sulfonamidové deriváty obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená methylovou skupinu,

R^2 a R^3 společně tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány A^2 a A^3, definuje kruh mající 6 kruhových atomů, přičemž každý A^2 a A^3 znamená ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu a uvedený kruh může nést methylový substituent v poloze alfa vzhledem k X^2

A^1 znamená přímou vazbu k X^1,

X^1 znamená thio-skupinu,

Ar znamená 1,3-fenylenovou skupinu nebo 5-fluor-1,3-fenylenovou skupinu,

Q znamená skupinu obecného vzorce CR^7, ve které R^7 znamená atom vodíku nebo atom chloru,

R^4 znamená methylovou skupinu,

R^5 znamená atom vodíku a

R^6 znamená atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Obzvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou například následující sulfonamidové deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli:

N-/4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-N-methylmethansulfonamid,

N-/3-chlor-4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-N-methylmethansulfonamid,

N-/4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-N-ethylmethansulfonamid nebo

N-/4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-N-methylethansulfonamid.

Dalšími obzvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou například následující sulfonamidové deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli:

N-/2-chlor-4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-methansulfonamid,

N-/2-chlor-4-/4-/5-fluor-3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)-fenylthio/fenyl/methansulfonamid,

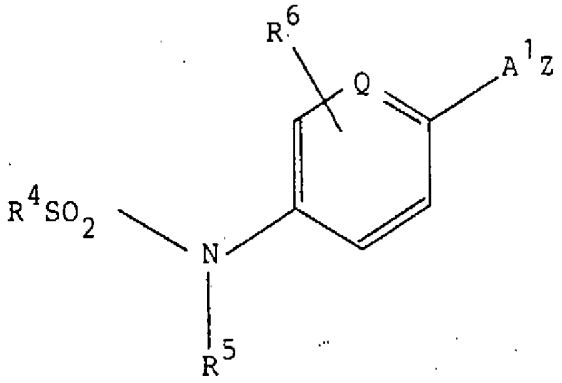
N-/3-chlor-4-/5-fluor-3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/methansulfonamid nebo

N-/2-fluor-4-/5-fluor-3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/methansulfonamid.

Sloučeniny podle vynálezu zahrnující sulfonamidové deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou být připraveny libovolným známým způsobem, který je použitelný pro přípravu strukturně obdobných sloučenin. Tyto způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu spadají rovněž do rozsahu vynálezu a jsou ilustrovány dále uvedenými konkrétními příklady, ve kterých, pokud není výslovně uvedeno jinak, R^1, R^2, R^3, A^1, X^1, Ar, Q, R^4, R^5, R^6 a R^7 mají někte-

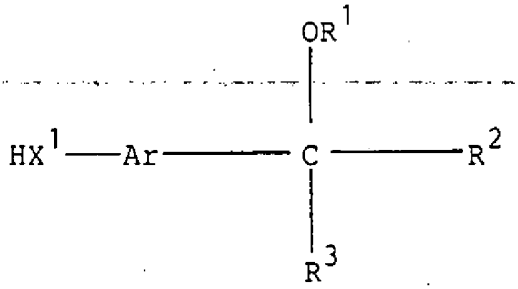
rý z výše uvedených významů.

a) Kopulace, výhodně prováděná v přítomnosti vhodné báze, sloučeniny obecného vzorce II



(II)

se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde Z znamená vytěsnitelnou skupinu, přičemž v případě, že v obecných substituentech Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 nebo R^7 existuje aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina, potom libovolná taková aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina může být chráněna konvenční ochrannou skupinou nebo alternativně libovolná taková skupina nemusí být chráněna, načež se každá nežádoucí ochranná skupina v Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 odstraní konvenčním způsobem.

Vhodnou vytěsnitelnou skupinou Z je například halogenová skupina nebo sulfonyloxy-skupina, například atom chloru, atom bromu, atom jodu, methansulfonyloxy-skupina nebo toluen-4-sulfonyloxy-skupina.

Vhodnou bází pro uvedenou kopulační reakci je například uhličitan alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, alkoxid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo hydrid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například uhličitan sodný, uhličitan draselný, ethoxid sodný, butoxid draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný. Kopulační reakce se vhodně provádí ve vhodném inertním rozpouštědle nebo ředidle, jakým je například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidinon, dimethylsulfoxid, aceton, 1,2-dimethoxyethan nebo tetrahydrofuran, a při teplotě z teplotního rozmezí například 10 až 190 °C, vhodně při teplotě blízké 140 °C.

Reakce může být vhodně prováděna v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jakým je například katalyzátor na bázi kovu, například na bázi paladia nebo mědi, zejména tetrakis-(trifenylfosfin)paladium, chlorid měďný nebo bromid měďný.

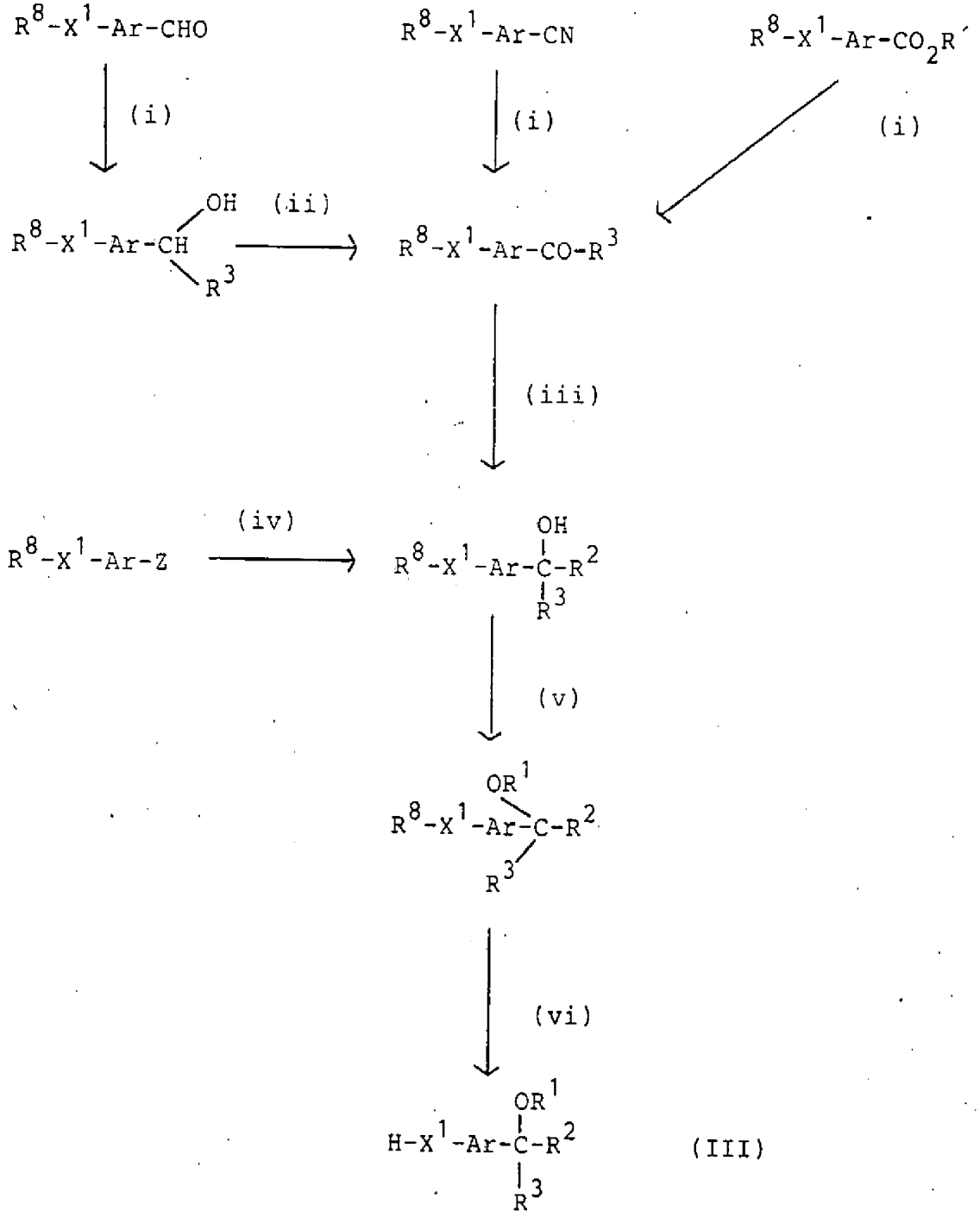
Vhodnou ochrannou skupinou pro aminovou nebo alkylaminovou skupinu je například acylová skupina, například alkanoylová skupina se 2 až 4 uhlíkovými atomy (zejména acetylová skupina), alkoxykarbonylová skupina, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy (zejména methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo terc.butoxykarbonylová skupina), arylmethoxykarbonylová skupina (zejména benzyloxykarbonylová skupina) nebo aroylová skupina (zejména benzoylová skupina). Podmínky, za kterých se odstraňují výše uvedené ochranné skupiny se mění v závislosti na volbě použité ochranné skupiny. Tak například acylová skupina, jakou je například alkanoylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina nebo aroylová skupina, může být například odstraněna hydrolýzou působením vhodné báze, jakou je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid lithný nebo hydroxid sodný. Alternativně může být acylová skupina, jakou je terc.butoxykarbonylová skupina, odstraněna například působením vhodnou kyselinou, jakou je kyselina chlorovodíková, ky-

selina sírová nebo kyselina fosforečná anebo kyselina trifluoroctová, zatímco arylmethoxykarbonylová skupina, jakou je benzyloxykarbonylová skupina, může být například odstraněna katalytickou hydrogenací za použití hydrogenačního katalyzátoru tvořeného paladiem na dřevěném uhlí.

Vhodnou ochrannou skupinou pro hydroxylovou skupinu je například acylová skupina, například alkanoylová skupina se 2 až 4 uhlíkovými atomy (zejména acetylová skupina), aroylová skupina (zejména benzoylová skupina) nebo arylmethylová skupina (zejména benzylová skupina). Podmínky, za kterých se provádí odstranění výše uvedených ochranných skupin, budou nezbytně záviset na volbě použité ochranné skupiny. Tak například acylová skupina, jakou je alkanoylová skupina nebo aroylová skupina, může být odstraněna například hydrolýzou působením vhodné báze, jakou je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid lithný nebo hydroxid sodný. Alternativně může být arylmethylová skupina, jakou je benzylová skupina, odstraněna například katalytickou hydrogenací za použití hydrogenačního katalyzátoru tvořeného paladiem na dřevěném uhlí.

Výchozí látky obecného vzorce II a obecného vzorce III mohou být získány standardními postupy organické chemie. Příprava těchto výchozích látek je popsána v dále uvedených příkladech, které mají pouze ilustrační účel. Alternativně se výchozí látky obecného vzorce II získají postupy, které jsou analogické s postupem znázorněným následujícím reakčním schematem I nebo obvyklými modifikacemi takových postupů.

Reakční schema I

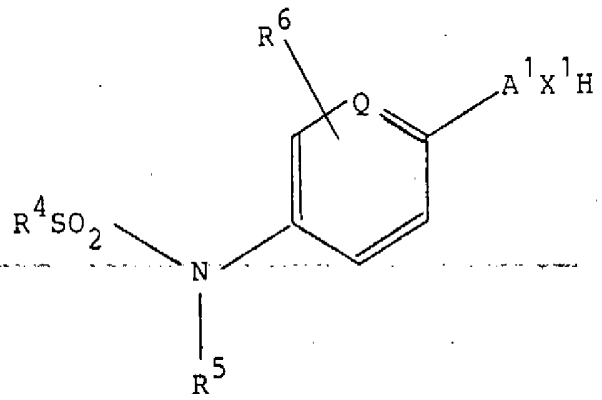


Činidla:

(i)	R^3Li nebo R^3MgZ, THF;	(ii)	DDQ nebo MnO_2
(iii)	R^2Li nebo R^2MgZ, THF	(iv)	BuLi nebo Mg, THF; R^2COR^3, THF;
(v)	R^1Z, báze;	(vi)	Konvenční odstranění ochranné skupiny, kterou (R^8) je COMe, THP, CH_2Ph, Me.

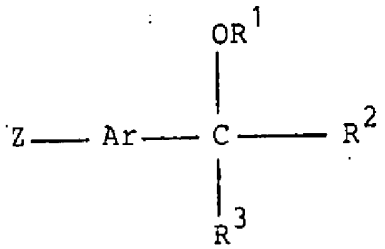
Vhodnou ochrannou skupinou R^8, jaká byla použita v uvedeném reakčním schematu I, je libovolná z mnoha známých ochranných skupin, mezi které patří i výše uvedené ochranné skupiny. Příklady takových skupin jsou uvedeny v legendě k reakčnímu schematu I. Podmínky, za kterých se takové ochranné skupiny zavádí a odstraňují, jsou popsány v příslušné odborné literatuře, například v : "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W.Green (J.Wiley and Sons, 1981).

b) Kopulace, vhodně prováděná v přítomnosti vhodné báze, která byla již definována v předcházejícím textu, sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

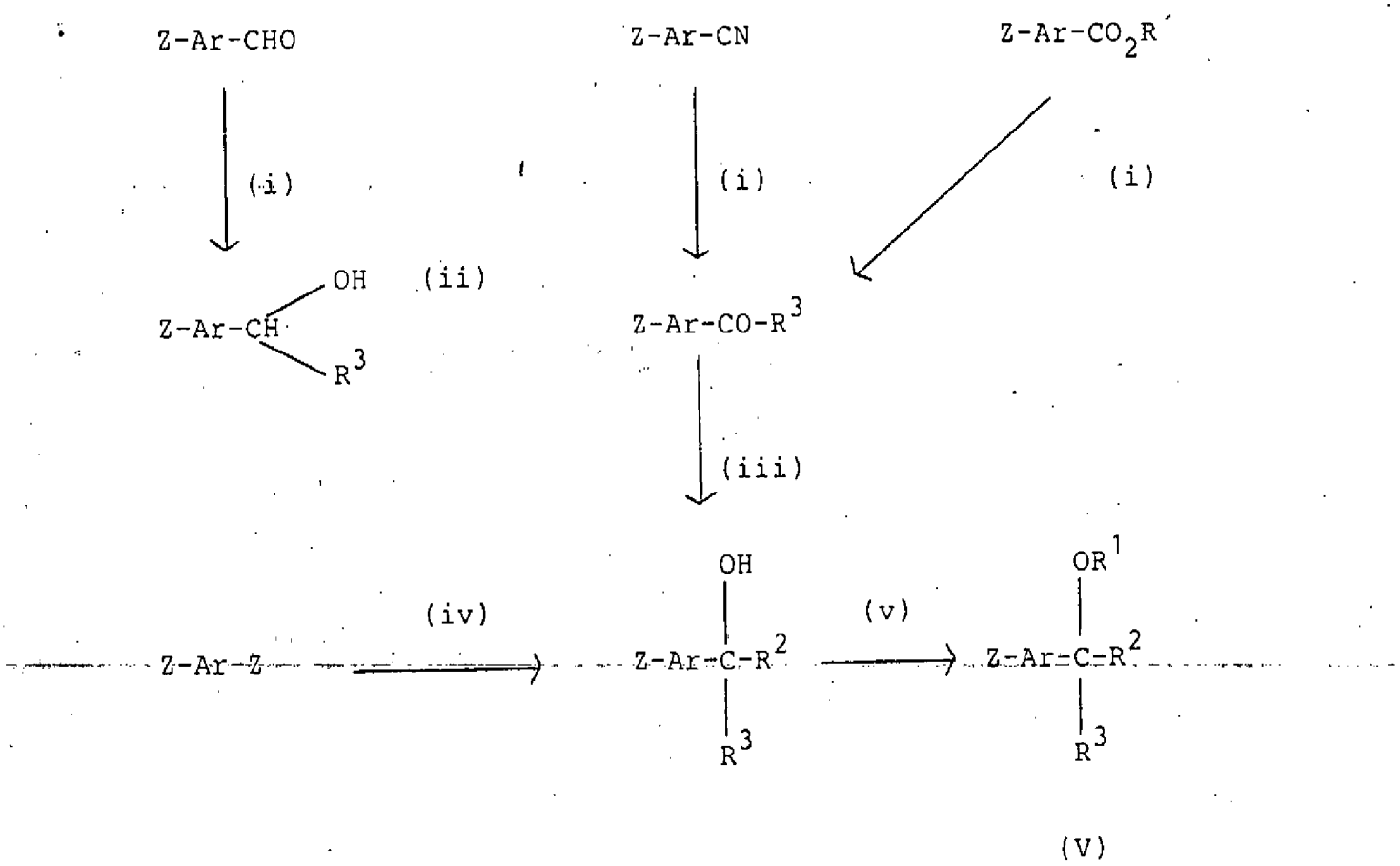
kde Z znamená vytěsnitelnou skupinu, která již byla definována výše, přičemž v případě, že v obecných substituentech Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 nebo R^7 existuje aminová, alkyaminová nebo hydroxylová skupina, potom libovolná taková aminová,

alkylaminová nebo hydroxylová skupina může být chráněna konvenční ochrannou skupinou, která již byla definována výše, nebo alternativně libovolná taková skupina nemusí být chráněna, načež se libovolná nežádoucí ochranná skupina v Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 nebo R^7 odstraní konvenčním způsobem.

Uvedená kopulační reakce se vhodně provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, které již bylo definováno výše, a při teplotě například 10 až 190 °C, vhodně při teplotě blízké 140 °C. Tato reakce může být vhodně prováděna v přítomnosti vhodného katalyzátoru, který již byl rovněž definován výše.

Meziprodukty obecného vzorce V, ve kterém Z, Ar, R^1, R^2 a R^3 mají výše uvedený význam, mohou být vhodně získány přes sloučeniny obecného vzorce Z-Ar-Y, ve kterém Z a Ar mají výše uvedený význam a Y například znamená atom halogenu, formylovou skupinu, alkanoylovou skupinu, nitrilovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu, jak je to schematicky znázorněno v následujícím reakčním schematu II.

Reakční schema II

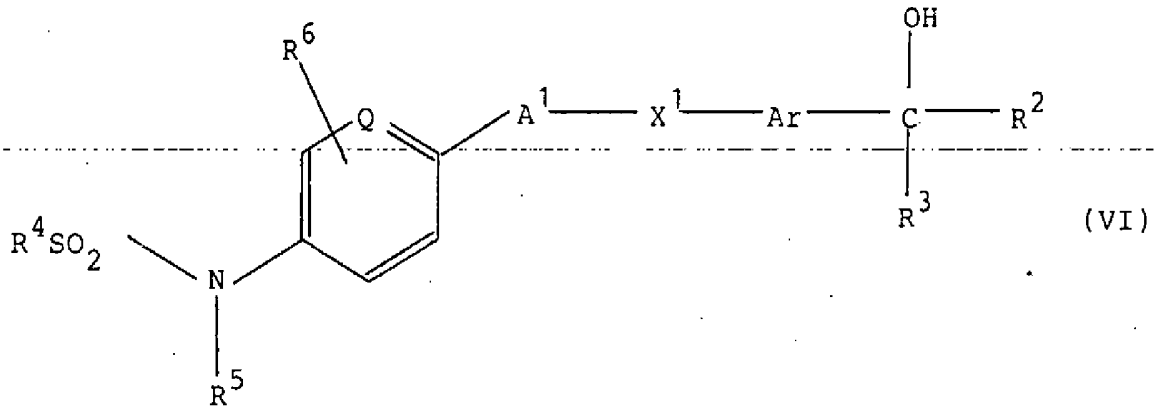


Činidla:
(i) až (v) jsou stejná jako v reakčním schematu I
Poznámka: R´ = alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jakou je například methylová nebo ethylová skupina.

Je rovněž třeba uvést, že meziprodukty obecného vzorce V mohou být vhodně získány ze sloučenin obecného vzorce Z-Ar-Y, který byl definován výše, obrácením pořadí zavedení skupin R^2 a R^3, použitého v reakčním schematu II.

c) Alkylace, vhodně prováděná v přítomnosti vhodné báze,

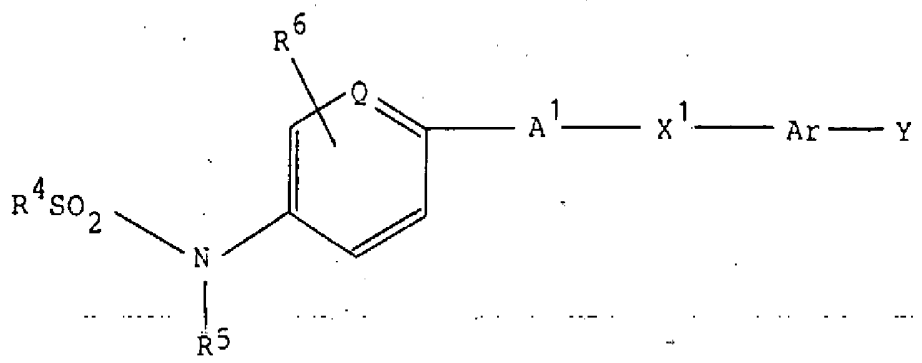
která byla definována výše, sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

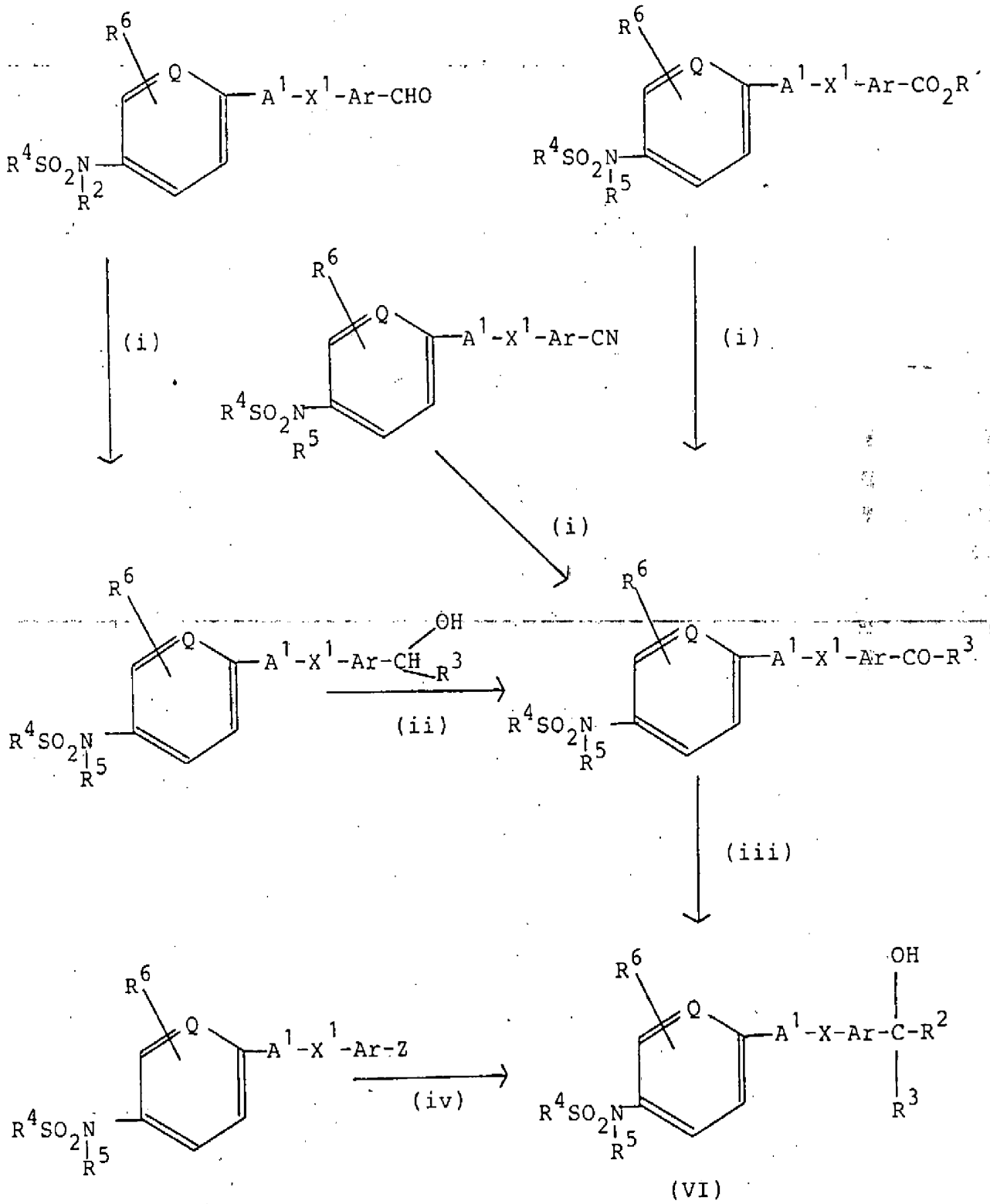
sloučeninou obecného vzorce R^1-Z, ve kterém Z a R^1 mají výše uvedený význam, přičemž v případě, kdy v obecných substituentech Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 nebo R^7 existuje aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina, potom libovolná taková aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina může být chráněna konvenční ochrannou skupinou nebo alternativně libovolná taková skupina nemusí být chráněna, načež se libovolná nežádoucí ochranná skupina v Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 odstraní konvečním způsobem.

Výchozí terciární alkohol obecného vzorce VI může být získán standardním postupem organické chemie. Pro přípravu výchozího terciárního alkoholu obecného vzorce VI mohou být vhodně použity meziprodukty obecného vzorce VIII, ve kterém A^1, X^1, Ar, Q, R^4, R^5 a R^6 mají výše uvedený význam a Y znamená například formylovou skupinu, nitrilovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu, jak je to schematicky znázorněno v následujícím reakčním schematu III.



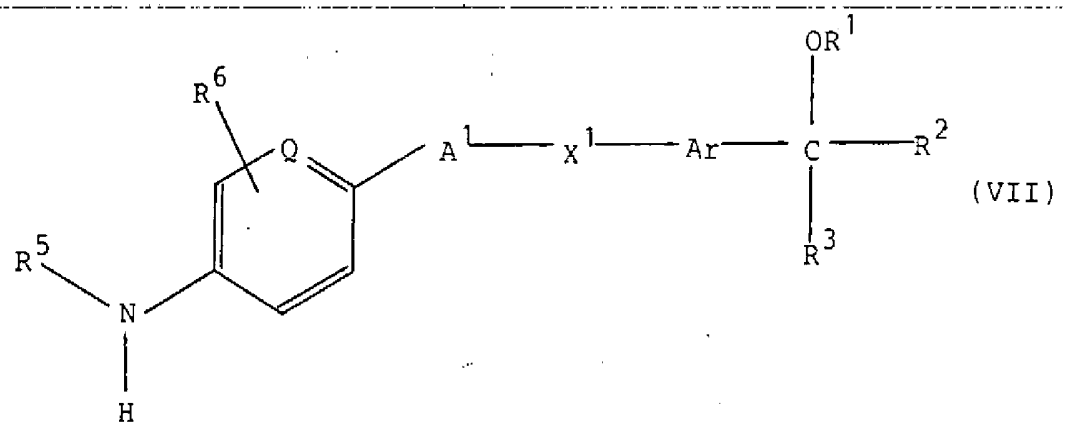
(VIII)

Reakční schema III



Činidla: (i) až (iv) stejná jako v reakčním schematu I

d) Sulfonamidace, vhodně prováděná v přítomnosti Lewisovy báze, jakou je organický amin, například triethylamin, pyridin, 4-dimethylaminopyridin, morfolin a piperidin, sloučeniny obecného vzorce VII



(VII)

působením sloučeniny obecného vzorce R^4SO_2Z, ve kterém Z znamená vytěsnitelnou skupinu, jakou je atom halogenu, například atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, přičemž v případě, kdy v obecných substituentech Ar, R^2, R^3, R^5, R^6 nebo R^7 existuje aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina, potom libovolná taková aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina je chráněna konvenční ochrannou skupinou, která již byla definována výše, načež se libovolná nežádoucí ochranná skupina v Ar, R^2, R^3, R^5, R^6 nebo R^7 odstraní konvenčním způsobem.

Uvedená reakce může být vhodně provedena ve vhodném organickém rozpouštědle, jakým je například dichlormethan, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, 1,2-dimethoxyethan, N-methylpyrrolidin-2-on nebo tetrahydrofuran, při teplotě -40 až 80 °C, vhodně při teplotě 0 až 25 °C.

Výchozí látka obecného vzorce VII může být získána pomocí standardních postupů organické chemie, například postupy, které jsou analogické s postupy, popsanými v rámci variant a) až c) nebo modifikacemi těchto postupů.

e) Za účelem přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve

kterém X^1 znamená sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu nebo ve kterém R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 znamená sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu, se provádí oxidace sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X^1 znamená thio-skupinu nebo ve kterém R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 znamená thio-skupinu.

Vhodnými oxidačními činidly, jsou například všechny známá oxidační činidla, která se používají pro oxidaci thio-skupiny na sulfinylovou a/nebo sulfonylovou skupinu, například peroxid vodíku, perkyselina (jakou je kyselina 3-chlorperoxybenzoová nebo kyselina peroxyoctová), peroxysulfát alkalického kovu (jakým je peroxymonosulfát draselný), oxid chromový nebo plynný kyslík v přítomnosti platiny. Tato oxidace se obecně provádí za pokud možno mírných podmínek a za použití stechiometrického množství oxidačního činidla, aby se omezilo riziko přeoxidace a poškození ostatních funkčních skupin. Obvykle se tato reakce provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jakým je methylenchlorid, chloroform, aceton, tetrahydrofuran nebo terc.butylmethylether, a při teplotě, která je například blízká okolní teplotě, tj. v teplotním rozmezí od 15 do 35 °C. V případě, že je žádoucí připravit sloučeninu nesoucí sulfinylovou skupinu, potom může být rovněž použito mírnější oxidační činidlo, například jodistan draselný nebo jodistan sodný, vhodně v polárním rozpouštědle, jakým je kyselina octová nebo ethanol. Dále je třeba uvést, že v případě, kdy je žádoucí připravit sloučeninu obecného vzorce I, potom může být taková sloučenina získána oxidací odpovídající sulfinylové sloučeniny a odpovídající thio-sloučeniny.

V případě, že je žádoucí připravit farmaceuticky přijatelnou sůl nové sloučeniny obecného vzorce I, potom může být taková sůl získána například reakcí uvedené sloučeniny s vhodnou kyselinou nebo bází za použití konvenčního postupu. V případě, že je žádoucí připravit opticky aktivní formu sloučeniny obecného vzorce I, potom může být tato opticky

aktivní forma získána provedením jednoho z výše uvedených způsobů za použití opticky aktivní výchozí látky nebo rozštěpením racemické formy uvedené sloučeniny za použití konvenčních postupů.

Mnoho z výše uvedených meziproduktů představuje nové sloučeniny (například sloučeniny obecného vzorce IV a obecného vzorce VI) a tyto meziprodukty rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

Jak již bylo uvedeno, jsou nové sloučeniny obecného vzorce I inhibitory enzymu 5-LO. Tato inhibice může být demonstrována použitím jednoho nebo několika z dále uvedených standardních postupů:

a) Testovací systém in vitro zahrnující inkubaci testované sloučeniny s heparinizovanou lidskou krví před působením kalciumionoforu A23187 a potom nepřímé měření inhibičního účinku na 5-LO stanovením množství LTB_4 za použití specifického radiačního imunobiologického stanovení, popsaného Carey-em a Forder-em (Prostaglandins, Leukotrienes Med., 1986, 22, 57; Prostaglandins, 1984, 28, 666; Brit.J. Pharmacol., 1985, 84, 34P), které zahrnuje použití protein-LTB_4-konjugátu, produkovaného za použití postupu Young-a a kol. (Prostaglandins, 1983, 26(4), 605-613). Účinky testované sloučeniny na enzym cyklooxygenázu (který je zahrnut v alternativním metabolickém schematu pro kyselinu arachidonovou, vedoucím k prostaglandinům, tromboxanům a odpovídajícím metabolitům) může být současně měřen za použití specifického radiačního imunobiologického stanovení pro tromboxan, popsaného Carey-em a Forder-em (viz výše). Tento test poskytuje indikaci účinků testované sloučeniny na enzym 5-LO a na cyklooxygenázu v přítomnosti krevních buněk a proteinů. Tento test umožňuje stanovit selektivitu inhibičního účinku na enzym 5-LO nebo cyklooxygenázu.

b) Testovací systém ex vivo, který je variantou testu a) a který zahrnuje podání testované sloučeniny (obvykle orálně ve formě suspenze získané přidáním roztoku testované

sloučeniny v dimethylsulfoxidu do karboxymethylcelulózy), odebrání krve, heparinizace, působení A23187 a radiační imunobiologické stanovení LTB_4 a TxB_2. Tento test poskytuje indikaci biologické použitelnosti testované sloučeniny jako inhibitoru enzymu 5-LO nebo cyklooxygenázy.

c) In vivo testovací systém zahrnující měření účinku testované sloučeniny, podané perorálně, proti uvolňování LTB_4, indukovanému zymosanem ve vzduchových kapsách vytvořených v subkutánní tkáni hřbetu krysích samečků. Krysy se anestetizují a vzduchové kapsy se vytvoří injekcí sterilního vzduchu (20 ml). Další injekce vzduchu (10 ml) se provede stejným způsobem po 3 dnech. 6 dnů po prvotní injekci vzduchu se podá testovaná sloučenina (obvykle perorálně ve formě suspenze, získané přidáním roztoku testované sloučeniny v dimethylsulfoxidu k hydroxypropylmethylcelulóze), načež se do vzduchové kapsy injikuje zymosan (1 ml 1% suspenze ve fysiologickém roztoku). Po 3 hodinách se krysy utratí, vzduchové kapsy se promyjí fysiologickým roztokem a stanovení LTB_4 v promývacím fysiologickém roztoku se provede výše popsaným specifickým radiačním imunobiologickým stanovením. Tento test poskytuje indikaci inhibičních účinků proti enzymu 5-LO v zánětovém prostředí.

Ačkoliv se farmakologické vlastnosti sloučenin obecného vzorce I podle očekávání mění v závislosti na strukturních změnách, obecně mají sloučeniny obecného vzorce I inhibiční účinek na enzym 5-LO při jednom nebo více výše uvedených testů a) až c) v následujících koncentracích nebo dávkách:

test a): IC_{50} (LTB_4) v rozmezí například 0,01-40 /uM
IC_{50} (TxB_2) v rozmezí například 40-200 /uM;

test b): orální ED_{50}(LTB_4) v rozmezí například 1 až 100 mg/kg;

test c): orální ED_{50} (LTB_4) v rozmezí například 0,5-50 mg/kg.

Při provádění testů b) a/nebo c), kdy byly sloučeniny obecného vzorce I podávány v množstvích představujících několikanásobek jejich minimální inhibiční dávky nebo koncentrace, nebyly pozorovány žádné zjevné toxické nebo jiné nežádoucí účinky.

Tak například sloučenina N-/3-chlor-4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-N-methylmethansulfonamid má při testu a) IC_{50} 0,09 /uM vůči LTB_4, přičemž při testu c) má tato sloučenina orální ED_{50} 1 mg/kg vůči LTB_4; sloučenina N-/2-chlor-4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)-fenylthio/fenyl/methansulfonamid má při testu a) IC_{50} 1 /uM vůči LTB_4, zatímco při testu c) má tato sloučenina orální ED_{50} 1,5 mg/kg vůči LTB_4. Obecně mají obzvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I při testu a) IC_{50} menší než 1 /uM vůči LTB_4, zatímco při testech b) a c) mají tyto sloučeniny orální ED_{50} menší než 100 mg/kg vůči LTB_4.

Tyto sloučeniny jsou příklady sloučenin podle vynálezu, které selektivně inhibují pouze enzym 5-LO a nikoliv cyklooxygenázu, přičemž se od těchto selektivních vlastností očekává, že uvedené sloučeniny budou mít lepší terapeutické vlastnosti, projevující se například v omezení nebo úplné eliminaci vedlejších gastrointestinálních účinků, které často doprovází podání cyklooxygenázových inhibitorů, mezi které patří například indomethacin.

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sulfonamidový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Uvedená farmaceutická kompozice může být formulována do libovolné galenické formy, vhodné pro perorální podání, například ve formě tablet, kapslí a vodných nebo olejových roztoků, suspenzí nebo emulzí, pro topické podání, například ve formě krému, masti, gelu nebo vodného nebo olejového roztoku nebo suspenze, pro nazální podání, například ve formě

šňupacího tabáku, nosního spreje nebo nosních kapek, pro vaginální nebo rektální podání, například ve formě čípků, pro inhalační podání, například ve formě jemně rozdruženého prášku nebo kapalného aerosolu, pro sublingvální nebo bukální podání, například ve formě tablet nebo kapslí, nebo pro parenterální podání (včetně intravenózního, subkutánního, intramuskulárního, intravaskulárního podání a podání infuzí), například ve formě sterilního vodného nebo olejového roztoku nebo suspenze. Obecně mohou být výše uvedené farmaceutické kompozice připraveny konvenčními postupy za použití konvenčních pomocných farmaceutických látek.

Množství účinné látky (t.j. sulfonamidového derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli), které je kombinováno s jednou nebo více farmaceutických pomocných látek za vzniku jednotkové dávkové formy, se bude nezbytně měnit v závislosti na léčeném pacientovi a na specifickém způsobu podání. Tak například formulace, která je určena pro perorální podání člověku, obecně obsahuje například 0,5 mg až 2 g účinné látky v kombinaci s vhodným množstvím vhodné farmaceutické pomocné látky, jejíž obsah může činit asi 5 až asi 98 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost formulace. Jednotkové dávkové formy budou obsahovat asi 1 mg až asi 500 mg účinné látky.

Předmětem vynálezu jsou dále sulfonamidové deriváty obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli pro použití při terapeutickém léčení lidského nebo zvířecího těla.

Vynález rovněž zahrnuje způsob léčení nemoci nebo chorobného stavu, indukovaného zcela nebo částečně jedním nebo více leukotrieny, jehož podstata spočívá v tom, že se teplokrevnému živočichu, vyžadujícímu toto léčení, podá účinné množství výše uvedené účinné látky. Předmětem vynálezu je rovněž použití takové účinné látky při výrobě nového léčiva pro použití při léčení leukotrieny mediovaných nemocí nebo chorobných stavů.

Velikost dávky sloučeniny obecného vzorce I pro tera-

peutické nebo profylaktické účely se bude přirozeně měnit v závislosti na povaze a stupni závažnosti léčené nemoci, věku a pohlaví zvířete nebo lidského pacienta a na způsobu podání a to podle zásad, které jsou obecně známé. Jak již bylo výše uvedeno, jsou sloučeniny obecného vzorce I použitelné pro léčení těch alergických nebo zánětových onemocnění, které jsou způsobeny zcela nebo částečně účinkem metabolitů kyseliny arachidonové vznikajících podél lineárního (enzymem 5-LO katalyzovaného) schematu, zejména účinkem leukotrienů, přičemž tvorba těchto metabolitů, včetně leukotrienů, je mediována právě enzymem 5-LO. Jak již bylo uvedeno, zahrnují takové chorobné stavy například astmatická onemocnění, alergické reakce, alergické rinitidy, alergické šoky, psoriázu, atopickou dermatitidu, kardiovaskulární a cerebrovaskulární poruchy zánětového původu, artritická a zánětová onemocnění kloubů a zánětová střevní onemocnění.

V případě použití sloučeniny obecného vzorce I pro terapeutické nebo profylaktické účely, podává se tato sloučenina tak, aby její denní dávka činila například 0,5 až 75 mg na kilogram tělesné hmotnosti pacienta, přičemž tato denní dávka může být případně podána v několika dílčích dávkách. Nižší dávky se obecně podávají v případě, kdy se účinná látka podává parenterálně. Tak například při intravenózním podání činí tato dávka například 0,5 až 30 mg na kilogram tělesné hmotnosti pacienta. Obdobně při inhalačním podání činí uvedená dávka například 0,5 až 25 mg na kilogram tělesné hmotnosti pacienta.

I když jsou sloučeniny obecného vzorce I především cenné jako terapeutická činidla použitelná u teplokrevných živočichů (včetně člověka), mohou být tyto sloučeniny rovněž použity všude tam, kde je žádoucí inhibovat enzym 5-LO. V tomto smyslu jsou sloučeniny obecného vzorce I použitelné jako farmakologické standardy pro vývoj nových biologických testů a při hledání nových farmakologických činidel.

Vzhledem k účinku na tvorbu leukotrienů mají slouče-

niny obecného vzorce I určité cytoprotekční účinky a jsou takto například použitelné při omezení nebo potlačení některého z nežádoucích gastrointestinálních účinků cyklooxygenázových inhibičních nesteroidních protizánětových činidel (NSAIA - non-steroidal anti-inflammatory agents), jakými jsou indomethacin, kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, sulindac, tolmetin a piroxicam. Společné podávání 5-LO-inhibitorů obecného vzorce I s činidly NSAIA může mít rovněž za následek snížení množství činidla NSAIA, které je nezbytné k vyvolání terapeutického účinku, čímž se rovněž sníží pravděpodobnost výskytu nežádoucích vedlejších účinků.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sulfonamidový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl v kombinaci nebo směsi s cyklooxygenázovým inhibičním nestereoidním protizánětovým činidlem (které bylo definováno výše) a s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Uvedené cytoprotekční účinky sloučenin obecného vzorce I mohou být demonstrovány například na standardním laboratorním modelu, který vyhodnotí ochranu proti ulceraci v gastrointestinálním traktu krys, indukované indomethacinem nebo ethanolem.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu mohou navíc obsahovat jedno nebo více terapeutických nebo profylaktických činidel, o kterých je známo, že jsou účinné vzhledem k léčenému onemocnění. Tak například farmaceutická kompozice podle vynálezu určená pro léčení srdečních nebo vaskulárních onemocnění může rovněž obsahovat známé inhibitory agregace krevních destiček, hypolipidická činidla, antihypertenzní činidla, beta-adrenergické blokátory nebo vasodilatátory. Obdobně mohou farmaceutické kompozice podle vynálezu, které jsou určené pro léčení plicních onemocnění, obsahovat antihistamin, steroid (jakým je například beclomethasondipropionát), cromoglykát sodný, fosfodiesterázový inhibitor nebo beta-adrenergický stimulant.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

V těchto příkladech, pokud není výslovně uvedeno jinak:

i) odpařování bylo prováděno v rotační odparce za vakua a další zpracování bylo prováděno až po odstranění zbytkového pevného podílu filtrací;

ii) pracovní operace byly prováděny při okolní teplotě, tj. při teplotě 18 až 25 °C, a pod atmosférou inertního plynu, jakým je argon;

iii) sloupcová kapalinová chromatografie (mžikový vysokotlakový postup) a středně tlaková kapalinová chromatografie (MPLC) byly provedeny na Merckově silikagelu Kieselgel (Art.9385) nebo na silikagelové reversní fáz Merck Lichroprep RP-18 (Art.9303), které jsou komerčně dostupné u firmy E. Merck, Darmstadt, Spolková republika Německo;

iv) výtěžky jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nepředstavují maximálně dosažitelné výtěžky;

v) chemické struktury koncových produktů obecného vzorce I byly potvrzeny nukleárními magneticko-rezonančními a hmotovými spektry; pokud není výslovně uvedeno jinak, byly pro stanovení nukleárních magnetickorezonančních spekter použity roztoky v $CDCl_3$, přičemž hodnoty chemických posunů jsou měřeny ve stupnici delta;

vi) obecně nejsou meziprodukty zcela charakterizovány a čistota byla stanovena chromatografií na tenké vrstvě,

infra-červenou spektroskopií nebo nukleární magnetickorezonanční spektroskopií;

vii) teploty tání jsou nekorigované a byly stanoveny v přístroji Mettler SP62 pro automatické stanovení teploty tání nebo v zařízení s olejovou lázní; teploty tání koncových produktů obecného vzorce I byly stanoveny po krystalizaci z konvenčních organických rozpouštědel, jakými jsou ethanol, methanol, aceton, ether nebo hexan, přičemž uvedená rozpouštědla mohou být použita samotná nebo ve vzájemných směsích; a

viii) je použito následujících zkratek:
THF = tetrahydrofuran a
DMF = N,N-dimethylformamid.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Roztok N-(4-brommethylfenyl)-N-methylmethansulfonamidu (0,36 g) 4-(5-fluor-3-hydroxyfenyl)-4-methoxytetrahydropyranu (0,27 g) a uhličitanu draselného (0,36 g) v N,N-dimethylformamidu se míchá při okolní teplotě po dobu 18 hodin. Směs se potom rozdělí mezi ethylacetát (75 ml) a vodu (50 ml) a organická fáze se promyje solankou (50 ml) a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se potom odpaří a produkt se přečistí sloupcovou chromatografií. Tímto způsobem se získá N-/4-/5-fluor-3-(4-methyltetrahydropyran-4-yl)fenoxymethyl/fenyl/-N-methylmethansulfonamid.
Výtěžek: 0,23 gramu (47 %),
teplota tání: 128 až 132 °C (po rekrystalizaci ze směsi ethylacetát/hexan);
Nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,82-2,05(4H,m),
2,85(3H,s),
2,98(3H,s),

3,75-3,91(4H,m),
5,04(2H,2),
6,60(1H,m),
6,73(1H,m),
6,80(1H,m),
7,38-7,50(4H,m).

4-(5-Fluor-3-hydroxyfenyl)-4-methoxytetrahydropyran, který byl použit jako výchozí látka, se připraví postupem, popsaným v evropské patentové přihlášce 0385662 (příklad 2).

N-(4-Brommethylfenyl)-N-methylmethansulfonamid, který byl rovněž použit jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

Roztok p-methyl-N-methylanilinu (5,00 g) a triethylaminu (5,05 g) v dichlormethanu (140 ml) se ochladí na teplotu 0 °C a k takto ochlazenému roztoku se potom po kapkách přidá methansulfonylchlorid (4,73 g). Reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin, načež se k ní rychle přidá voda (100 ml). Organická fáze se promyje 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (75 ml) a 2N vodný roztok hydroxidu sodného (75 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením. Tímto způsobem se získá N-methyl-(4-tolyl)methansulfonamid.
Výtěžek: 5,3 gramu (65 %),
teplota tání: 49 až 52 °C.

Roztok N-methyl-N-(4-tolyl)methansulfonamidu (0,31 g, 1,54 mmolu), N-bromsukcinimidu (0,28 g, 1,55 mmolu) a 2,2´-azobisisobutyronitrilu (20 mg) v tetrachlormethanu (20 ml) se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom nechá vychladnout na okolní teplotu, načež se zfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (50 ml) a vodu (50 ml), promyje solankou (50 ml) a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří, přičemž se získá N-(4-bromethylfenyl)-N-methylmethansulfonamid.
Výtěžek: 0,24 g (54 %).

Tento produkt byl dále použit bez dalšího přečištění.

Příklad 2

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že se namísto N-(4-brommethylfenyl)-N-methylmethansulfonamidu použije N-(4-brommethyl-2-chlorfenyl)-N-methylmethansulfonamid, přičemž se získá N-/2-chlor-4-/5-fluor-3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenoxymethyl/fenyl/-N-methylmethansulfonamid.
Výtěžek: 0,34 gramu (60 %),
teplota tání: 126-128 °C (po rozetření s etherem).

N-(4-brommethyl-2-chlorfenyl)-N-methylmethansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

Roztok 2-chlor-4-methylanilinu (5,00 g) a triethylaminu (3,57 g) v dichlormethanu (100 ml) se ochladí na teplotu 0 °C. Po kapkách se přidá methansulfonylchlorid (4,04 g) a směs se míchá přes noc při okolní teplotě. Reakční směs se potom promyje 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (75 ml) a extrahuje 2N vodným roztokem hydroxidu sodného (2 x 50 ml). Vodná fáze se okyselí 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem (2 x 75 ml). Potom se tato fáze vysuší nad síranem hořečnatým, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Tímto způsobem se získá N-(2-chlor-4-methylfenyl)methansulfonamid.
Výtěžek: 2,5 gramu (32 %):
nukleární magnetickorezonanční spektrum: 2,33(3H,s),
2,97(3H,s),
6,6(1H,s),
7,10(1H,d).
7,25(1H,s),
7,52(1H,d).

Roztok takto získaného produktu (1,87 g) v N,N-dime-

thylformamidu (20 ml), uhličitanu draselného (3,45 g) a methyljodidu (2,84 g) se míchá při okolní teplotě po dobu 18 hodin. Ke směsi se potom rychle přidá voda (100 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 75 ml). Sloučené organické extrakty se potom promyjí 2N vodným roztokem hydroxidu sodného (50 ml), solankou (50 ml a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří, přičemž se získá N-(2-chlor-4-methylfenyl)-N-methylmethansulfonamid, ve formě oleje.
Výtěžek: 1,7 gramu (85 %);
nukleární magnetickorezonanční spektrum: 2,35(3H,s),
3,00(3H,s),
3,28(3H,s),
7,10(1H,m),
7,25(1H,d),
7,36(1H,d).

Bromace N-(2-chlor-4-methylfenyl)-N-methylmethansulfonamidu se provádí stejně jako v příkladu 1 s výjimkou, spočívající v tom, že se namísto N-methyl-N-(4-tolyl)methansulfonamidu použije N-(2-chlor-4-methylfenyl)-N-methylmethansulfonamid. Tímto způsobem se získá N-(4-brommethyl-2-chlorfenyl)-N-methylmethansulfonamid, který se použije v dalším stupni bez dalšího přečištění.

Příklad 3

Roztok N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamidu (0,3+ g, 1 mmol), 4-(3-merkaptofenyl)-4-methoxytetrahydropyranu (0,22 g), uhličitanu draselného (20 mg) a chloridu měděného (30 mg) v N,N-dimethylformamidu (20 ml) se zahřívá na teplotu 140 °C za míchání po dobu 3 hodin. Potom se přidá ethylacetát (40 ml) a voda (40 ml) a směs se zfiltruje přes celit. Filtrát se promyje vodou (40 ml) a solankou (40 ml, vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením. Produkt se potom přečistí sloupcovou chromatografií, přičemž se získá N-/4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-N-methylmethansulfonamid ve formě oleje.

Výtěžek: 0,12 g (42 %);
nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,85-2,10(4H,m),
2,85(3H,s),
3,00(3H,s),
3,30(3H,s),
3,75-3,90(4H,m),
7,25-7,35(8H,m).

4-(3-Merkaptofenyl)-4-methoxytetrahydropyran, který byl použit jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

Roztok 1,3-dibrombenzenu (23,8 g) v tetrahydrofuranu (120 ml) se chladí na teplotu -78 °C pod atmosférou argonu a k tomuto roztoku se po kapkách přidá n-butyllithium (1,6 M roztok v hexanu, 62,5 ml). Směs se potom míchá při teplotě -78 °C po dobu 30 minut, načež se ke směsi přidá roztok 4-tetrahydropyranonu (10 g) v tetrahydrofuranu (40 ml). Získaná suspenze se míchá při teplotě -78 °C po dobu jedné hodiny, načež se nechá ohřát na okolní teplotu a při této teplotě se míchá ještě po dobu 30 minut. Reakční směs se potom nalije do solanky (250 ml) a extrahuje diethyletherem. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se rozetře pod hexanem a získaný pevný podíl (16,8 g) se odfiltruje.

Roztok takto získaného produktu v N,N-dimethylformamidu (100 ml) se po kapkách přidá k suspenzi hydridu sodného (60% suspenze v minerálním oleji, 5,25 g) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) a tato směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 90 minut. Přidá se methyljodid (36,5 g) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Potom se přidají ještě ethanol (2 ml) a voda (500 ml) a směs se extrahuje diethyletherem (3 x 200 ml). Sloučené extrakty se promyjí vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií, přičemž se jako eluční soustava použijí směsi hexanu a ethylacetátu s rostoucí polaritou. Tímto způsobem se získá 4-(3-bromfenyl)-4-methoxy-

tetrahydropyran ve formě pevného produktu.
Výtěžek: 12 gramů (44 %);
nukleární magnetickorezonanční spektrum:
($CDCl_3$, hodnoty delta) 1,88-2,1(m,4H),
3,0(s,3H),
3,78-3,95(m,4H),
7,2-7,35(m,2H),
7,42(m,1H),
7,55(m,1H).

Roztok části (1 g) takto získaného produktu v tetrahydrofuranu (4 ml) se chladí na teplotu - 80 °C pod atmosférou argonu a k tomuto roztoku se po kapkách přidá n-butyllithia (1,6 M v hexanu, 2,4 ml). Směs se potom míchá při teplotě -80 °C po dobu 30 minut, načež se přidá síra (0,12 g) a směs se míchá při teplotě -80 °C po dobu dalších 30 minut. přidá se voda (10 ml) a směs se nechá ohřát na okolní teplotu. Směs se potom extrahuje diethyletherem (10 ml). Vodná fáze se okyselí na hodnotu pH 4 přidáním zředěné kyseliny chlorovodíkové a extrahuje diethyletherem (2 x 10 ml). Sloučené organické extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Tímto způsobem se získá požadovaný výchozí produkt ve formě oleje (0,5 g), který při ponechání v klidu vykrystalizuje. Tento produkt se dále použije bez dalšího čištění.

N-(4-Jodfenyl)-N-methylmethansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se získá následujícím způsobem.

Roztok 4-jodanilinu (3,50 g, 16 mmolů) a pyridinu (12,64 g) v dichlormethanu (120 ml) se míchá při okolní teplotě. K tomuto roztoku se potom přidá methansulfonylchlorid (1,83 g, 16 mmolů) po kapkách a získaná směs se míchá po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (120 ml) a vodu (120 ml). Organická fáze se promyje 2Nvodným roztokem kyseliny sírové (2 x 75 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla. Tímto způsobem se získá N-(4-jodfenyl)methansulfonamid.
Výtěžek: 2,04 gramu (43 %),

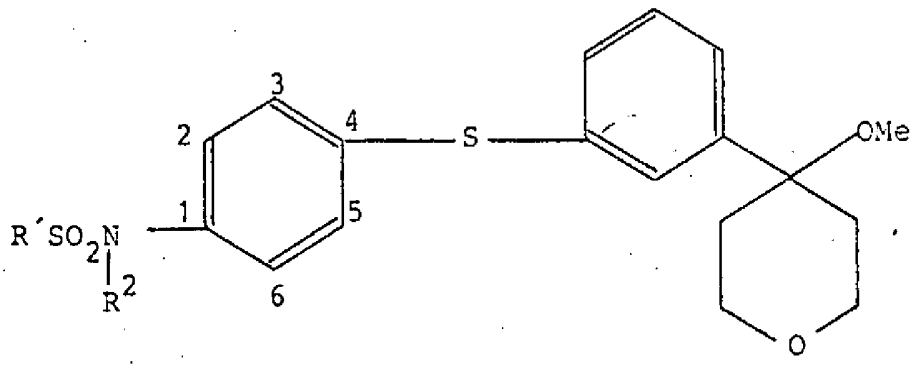
teplota tání: 131 až 133 °C (po rekrystalizaci ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Roztok takto získaného produktu (0,89 g, 3 mmoly) v acetonu (50 ml) s uhličitanem draselným (1,38 g) a methyljodidem (0,71 g, 5 mmolů) se míchá při okolní teplotě po dobu 20 hodin. Ke směsi se potom přidá ethylacetát (100 ml) a směs se promyje solankou (50 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením. Tímto způsobem se získá N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamid.
Výtěžek: 0,56 g (60 %),
teplota tání: 103-104 °C (po rekrystalizaci ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Příklad 4

Postupuje se stejně jako v příkladu 3 s výjimkou spočívající v tom, že se namísto N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamidu použije příslušný N-(4-jodfenyl)sulfonamid, přičemž se získají sloučeniny, popsané v následující tabulce 1.

Tabulka 1



Př.4 Sloučenina č.	N-fenylový substituent R^1	R^2	Výtěžek (%)	Teplota tání
1[a]	3-chlor	methyl	methyl	76	olej

Tabulka 1 (pokračování)

Př.4 Sloučenina	N-fenylový substituent	R^1	R^2	Výtěžek (%)	Teplota tání
2[b]	žádný substituent	methyl	H	68	olej
3[c]	žádný substituent	methyl	ethyl	82	guma
4[d]	žádný substituent	ethyl	methyl	82	guma
5[e]	3-methyl	methyl	methyl	35	guma
6[f]	2-chlor	methyl	methyl	48	guma
7[g]	žádný substituent	methyl	allyl	31	guma
8[h]	žádný substituent	methyl	benzyl	35	guma
9[i]	žádný substituent	fenyl	methyl	30	guma

Poznámky:

a) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum:

1,90-2,10(4H,m),
2,85(3H,s),
3,0(3H,s),
3,30(3H,s),
3,75-3,90(4H,m),
6,90(1H,d),
7,15(1H,m),
7,35-7,45(4H,m),
7,50(1H,d).

N-(3-Chlor-4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se získá za použití postupů, popsaných v příkladu 3 pro přípravu N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamidu, s výjimkou spočívající v tom, že se namísto 4-jodanilinu použije 3-chlor-4-jodanilin.

b) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum:

1,85-2,05(4H,m),
2,95(3H,s),
3,05(3H,s),
3,75-3,90(4H,m),
6,65(1H,s),
7,15-7,40(8H,m).

N-(4-jodfenyl)methansulfonamin, který byl použit jako výchozí látka, se získá stejně jako v příkladu 3.

c) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum:

1,15(3H,t),
1,85-2,0(4H,m),
2,85(3H,s),
3,0(3H,s),
3,70(2H,q),
3,70-3,90(4H,m),
7,30-7,45(8H,m).

N-(4-jodfenyl)-N-ethylmethansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se získá postupem, popsaným v příkladu 3 pro přípravu N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamidu, s výjimkou spočívající v tom, že se namísto methyljodidu použije ethyljodid.

d) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum:

1,20(3H,t),
1,80-1,95(4H,m),
2,85(3H,s),
3,15(2H,q),
3,25(3H,s),
3,55-3,75(4H,m),
7,25-7,45(8H,m).

N-(4-Jodfenyl)-N-methylethansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

K roztoku N-methylanilinu (14,9 g) a triethylaminu

(15,1 g) v dichlormethanu (250 ml) majícímu teplotu 20 °C se po kapkách přidá acetylchlorid (11,0 g). Získaná směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu jedné hodiny, načež se promyje 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (75 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla. Tímto způsobem se získá N-methylacetanilid.

Výtěžek: 15,6 g (75 %),
teplota tání: 95 až 97 °C (po rekrystalizaci ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Takto získaný produkt (5,96 g), jod (5,08 g) a kyselina jodičná (2,29 g) se zahřívají v ledové kyselině octové (30 ml) a koncentrované kyselině sírové (4 ml) na teplotu 85 °C po dobu 3,5 hodiny. Směs se potom ochladí na okolní teplotu a k takto ochlazené směsi se potom přidá ethylacetát (125 ml) a voda (75 ml). Za účelem neutralizace směsi se přidá hydrogenuhličitan sodný, načež se směs promyje vodou (75 ml) a solankou (75 ml). Po vysušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří, přičemž se získá 4'-jod-N-methylacetanilid.
Výtěžek: 7,04 (64 %),
teplota tání: 140 až 141 °C (po rekrystalizaci ze směsi ethylacetátu a hexanu).

Roztok takto získaného produktu (6,05 g) ve 2N vodném roztoku hydroxidu sodného (30 ml) a ethanolu (30 ml) se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (110 ml) a vodu (100 ml). Organická fáze se promyje solankou (75 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením, přičemž se získá 4-jod-N-methylanilin ve formě oleje.
Výtěžek: 4,97 g (97 %);
nukleární magnetickorezonanční spektrum: 2,80(3H,s),
6,40(2H,d),
7,45(2H,d).

Takto získaný produkt se použije namísto 4-jodanilinu při postupu popsaném v příkladu 3 pro přípravu N-(4-jodfenyl)methansulfonamidu, zatímco ethansulfonylchlorid se po-

užije namísto methansulfonylchloridu. Tímto způsobem se získá N-(4-jodfenyl)-N-methylethansulfonamid ve formě oleje.
Nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,45(3H,t),
3,00(2H,q),
3,35(3H,s),
7,15(2H,m),
7,70(2H,m).

e) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,85-2,05(4H,m),
2,38(3H,s),
2,85(3H,s),
2,96(3H,s),
3,30(3H,s),
3,75-3,90(4H,m),
7,05-7,35(7H,m).

N-(4-Jod-3-methylfenyl)-N-methylmethansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

N-Methyl-N-(3-tolyl)methansulfonamid se připraví postupem popsaným pro přípravu N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamidu v příkladu 3 s výjimkou spočívající v tom, že se namísto 4-jodanilinu použije 3-methylanilin.

Roztok N-methyl-N-(3-tolyl)methansulfonamidu (0,12 g), jodu (76 g) a kyseliny jodičné (35 mg) v ledové kyselině octové (5 ml) a koncentrované kyselině sírové (0,6 ml) se míchá při teplotě 80 °C po dobu 2,5 hodiny. Potom se přidá voda (40 ml) a ethylacetát (40 ml) a směs se neutralizuje pevným hydrogenuhličitanem sodným. Organická fáze se promyje solankou (30 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením, přičemž se získá N-(4-jod-3-methylfenyl)-N-methylmethansulfonamid.
Výtěžek: 0,22 gramu (90 %),
teplota tání: 85 až 87 °C.

f) Produkt má následující nukleární magnetickorezo-

nanční spektrum: 1,90-2,10(4H,m),
2,98(3H,s),
3,02(3H,s),
3,28(3H,s),
3,75-3,90(4H,m),
7,05-7,55(7H,m).

N-(2-Chlor-4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se získá za použití postupů, popsaných v příkladu 3 pro přípravu N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamidu, s výjimkou spočívající v tom, že se namísto 4-jodanilinu použije 2-chlor-4-jodanilin.

g) produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,90-2,10(4H,m),
2,90(3H,s),
3,0(3H,s),
3,70-3,90(4H,m),
4,24(2H,d),
5,15(1H,d),
5,25(1H,d),
5,70-5,95(1H,m),
7,1-7,6(8H,m).

N-Allyl-N-(4-jodfenyl)methansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví postupem popsaným v příkladu 3 pro přípravu N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamidu, s výjimkou spočívající v tom, že se namísto methyljodidu použije allylbromid.

h) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,85-2,05(4H,m),
2,95(6H,s),
3,75-3,90(4H,m),
4,82(2H,s),
7,10-7,45(13H,m).

N-Benzyl-N-(4-jodfenyl)methansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se získá za použití postupu, popsaného v příkladu 3 pro přípravu N-(4-jodfenyl)-N-methylme-

thansulfonamidu, s výjimkou spočívající v tom, že se namísto methyljodidu použije benzylbromid.

i) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,85-2,05(4H,m), 2,97(3H,s), 3,18(3H,s), 3,75-3,90(4H,m), 7,0-7,60(13H,m).

N-(4-Jodfenyl)-N-methylbenzensulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví za použití postupu, popsaného v příkladu 3 pro přípravu N-(4-jodfenyl-N-methylmethansulfonamidu, s výjimkou spočívající v tom, že se namísto methansulfonylchloridu použije benzensulfonylchlorid.

Příklad 5

Roztok 5-jod-N-mésylindolinu (0,32 g, 1 mmol), 4-(3-merkaptofenyl)-4-methoxytetrahydropyranu (0,23 g, 1 mmol), chloridu mědného (30 mg) a uhličitanu draselného (0,28 g) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se zahřívá na teplotu 140 °C po dobu 5 hodin. Po ochlazení se přidá ethylacetát (75 ml) a voda (75 ml) a směs se zfiltruje přes celit. Filtrát se promyje solankou (50 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií, přičemž se získá 5-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/-N-mesylindolin.
Výtěžek: 0,23 g (55 %),
teplota tání: 114 až 118 °C (po rekrystalizaci ze směsi ethylacetátu a hexanu);
nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,80-2,08(4H,m), 2,90(3H,s), 2,95(3H,s), 3,12(2H,t), 3,72-3,90(4H,m), 4,00(2H,t), 7,10-7,40(7H,m).

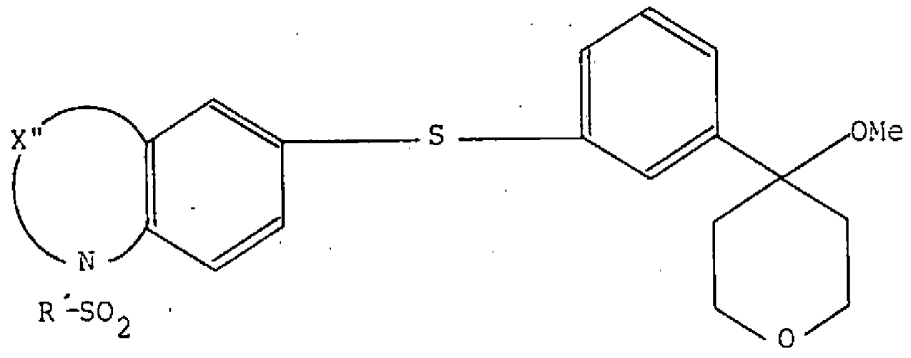
5-Jod-N-mesylindolin, který byl použit jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

N-Mesylindolin se získá za použití postupu, popsaného v příkladu 3 pro přípravu N-(4-jodfenyl)methansulfonamidu, s výjimkou spočívající v tom, že se namísto 4-jodanilinu použije indolin. Takto získaný N-mesylindolin (0,67 g, 5 mmolů), jod (0,64 g) a kyselina jodičná (0,29 g) v ledové kyselině octové (4 ml) a koncentrované kyselině sírové (0,5 ml) se zahřívá na teplotu 85 °C po dobu dvou hodin. Směs se zředí vodou (75 ml) a ethylacetátem (75 ml) a neutralizuje pevným hydrogenuhličitanem sodným. Organická fáze se promyje solankou (50 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zpracuje dřevěným uhlím (1 g), načež se zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Polární materiál se odstraní filtrací přes silikagel a takto získaný 5-jod-N-mesylindolin se dále použije bez dalšího čištění.

Příklad 6

Postupuje se stejně jako v příkladu 5 s výjimkou spočívající v tom, že se namísto 5-jod-N-mesylindolinu použije příslušný jodsulfonamid, přičemž se získají sloučeniny popsané v následující tabulce II.

Tabulka II



Tabulka II (pokračování)

Př.6 Sloučenina č.	X"	R´	Teplota tání
1[a]	$-CH_2CH_2CH_2-$	methyl	guma
2[b]	$-CH_2CH_2$	ethyl	guma

Poznámky:

a) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum:
1,85-2,10(6H,m),
2,80(2H,t),
2,92(3H,s),
2,98(3H,s),
3,75-3,90(6H,m),
7,10-7,65(7H,m).

6-Jod-N-mesyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, který byl použit jako výchozí látka, se připraví postupem, popsaným v příkladu 5 pro přípravu 5-jod-N-mesylindolinu, s výjimkou spočívající v tom, že se namísto indolinu použije 1,2,3,4-tetrahydrochinolin.

b) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum:
1,38(3H,t),
1,82-2,05(4H,m),
2,96(3H,s),
3,05-3,20(4H,m),
3,75-3,90(4H,m),
4,10(2H,m),
7,10-7,35(7H,m).

5-Jod-N-ethylsulfonylindolin, který byl použit jako výchozí látka, se připraví postupem, popsaným v příkladu 5

pro přípravu 5-jod-N-mesylindolinu, s výjimkou spočívající v tom, že se namísto methansulfonylchloridu použije ethansulfonylchlorid.

Příklad 7

K roztoku N-(6-chlorpyrid-3-yl)-N-methylmethansulfonamidu (0,33 g) a 4-(3-merkaptofenyl)-4-methoxytetrahydropyranu (0,34 g) v N,N-dimethylformamidu (10 ml) se přidá hydrid sodný (79 mg, 50% disperze v minerálním oleji, 1,65 mmolu). Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 15 minut, načež se zahřívá na teplotu 140 °C po dobu 1,5 hodiny. Po ochlazení se rozdělí mezi vodu (75 ml) a ethylacetát (75 ml). Organická fáze se promyje solankou (50 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením. Produkt se přečistí sloupcovou chromatografií, přičemž se získá N-(6-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/pyrid-3-yl/-N-methylmethansulfonamid ve formě gumovitého produktu.
Výtěžek: 0,25 g (41 %);
nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,85-2,10(4H,m),
2,85(3H,s),
3,0(3H,s),
3,30(3H,s)
3,75-3,90(3H,s),
6,90(1H,d),
7,45-7,65(5H,m),
8,40(1H,d).

N-(6-Chlorpyrid-3-yl)-N-methylmethansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

N-(2-Chlorpyrid-5-yl)methansulfonamid se připraví za použití postupu, popsaného pro přípravu N-(4-jodfenyl)methansulfonamidu, s výjimkou spočívající v tom, že se namísto 4-jodanilinu použije 5-amino-2-chlorpyridin.

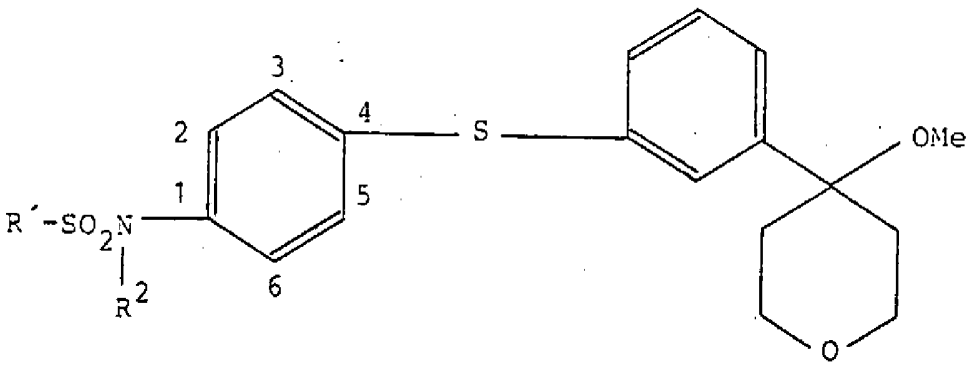
K roztoku takto získaného produktu (0,50 g) v N,N-di-

methylformamidu (10 ml) se přidá hydrid sodný (0,12 g, 50% disperze v minerálním oleji, 2,5 mmolu). Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 15 minut. Přidá se methyljodid (0,36 g) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu jedné hodiny. Směs se potom rozdělí mezi vodu (75 ml) a ethylacetát (75 ml), načež se organická vrstva promyje vodou (50 ml) a solankou (50 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením, přičemž se získá N-(6-chlorpyrid-3-yl)-N-methyl-methansulfonamid.
Výtěžek: 0,40 g (75 %),
teplota tání: 87-90 °C.

Příklad 8

Postupuje jako v příkladu 3 s výjimkou spočívající v tom, že se namísto N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamidu použije příslušný N-(4-jodfenyl)sulfonamid, přičemž se získají sloučeniny, popsané v následující tabulce III.

Tabulka III



Př.8 Sloučenina č.	N-fenylový substituent	R^1	R^2	Výtěžek (%)	Teplota (°C)
1[a]	2-chlor	methyl	H	50	101-102
2[b]	žádný substituent	fenyl	H	37	guma

Poznámky:

a) Produkt byl rekrystalizován ze směsi hexanu a ethylacetátu. N-(4-Jodfenyl)methansulfonamid je popsán v té části příkladu 3, která se týká přípravy výchozích látek.

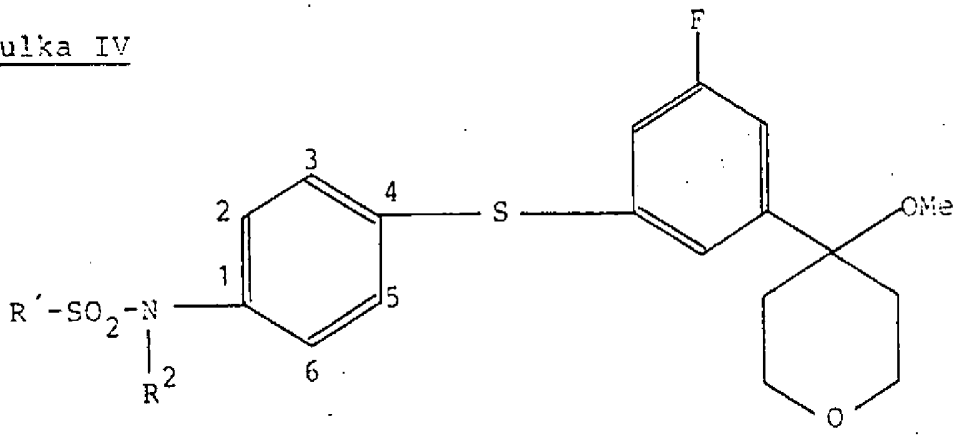
b) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,85-2,05(4H,m), 2,93(3H,s), 3,75-3,90(4H,m), 6,95-7,8(13H,m).

N-(4-Jodfenyl)benzensulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví reakcí benzensulfonylchloridu a 4-jodanilinu za použití postupu, který byl popsán v té části příkladu 3, která se týká přípravy N-(4-jodfenyl)methansulfonamidu.

Příklad 9

Postupuje se stejně jako v příkladu 3 s výjimkou , spočívající v tom, že se namísto N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamidu použije příslušný N-(4-jodfenyl)sulfonamid a že se namísto 4-(3-merkaptofenyl)-4-methoxytetrahydropyranu použije 4-(5-fluor-3-merkaptofenyl)-4-methoxytetrahydrpyran, přičemž se získají sloučeniny, popsané v následující tabulce IV.

Tabulka IV



Tabulka IV (pokračování)

Př.9 Sloučenina na č.	N-Fenylový substituent	R^1	R^2	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
1[a]	žádný substituent	methyl	methyl	67	108-111
2[a]	3-chlor	methyl	methyl	60	113-115
3[b]	2-chlor	methyl	H	73	guma
4[c]	3-chlor	methyl	H	44	guma
5[d]	2-fluor	methyl	H	58	101-102

Poznámky:

4-(5-Fluor-3-merkaptofenyl)-4-methoxytetrahydropyran, který byl použit jako výchozí látka pro každou ze sloučenin, popsaných v tabulce IV, se připraví následujícím způsobem:

Ke směsi hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji; 0,35 g) a N,N-dimethylformamidu (5 ml), která byla ochlazena na vodní lázni, se po kapkách přidá benzylmerkaptan (0,94 ml). Tato směs se míchá při okolní teplotě po dobu 30 minut. Takto získaná směs se potom po kapkách přidá ke směsi 1-brom-3,5-difluorbenzenu (2,78 ml) a N,N-dimethylformamidu (5 ml), která byla ochlazena na ledové lázni na teplotu 5 °C. Získaná směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu jedné hodiny. Směs se potom rozdělí mezi diethylether a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením. Tímto způsobem se získá benzyl-3-brom-5-fluorfenylsulfid.
Výtěžek: 2,5 g;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:
($CDCl_3$, hodnoty delta) 4,13(s,2H),
6,90(m,1H),
7,04(m,1H),
7,2-7,35(m,6H).

Připraví se Grignardovo činidlo zahřívání směsi 1,2-dibromethanu (10 kapek), hořčíku (0,24 g) a tetrahydrofuranu (25 ml) na teplotu 60 °C po dobu 5 minut, následným přidáním benzyl-3-brom-5-fluorfenylsulfidu (2,5 g) a zahřívání takto získané směsi na teplotu 60 °C po dobu 30 minut. Reakční směs se ochladí na ledové lázni, přidá se 4-tetrahydropyranon (0,8 ml) a směs se míchá po dobu 30 minut, načež se směs nechá ohřát na okolní teplotu. Potom se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného (30 ml) a směs se rozdělí mezi diethylether a vodu. Organická fáze se promyje vodou a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií, přičemž se jako eluční soustava použije nejdříve hexan a potom směsi hexanu a ethylacetátu s rostoucí polaritou. Tímto způsobem se získá 4-(3-benzylthio-5-fluorfenyl)-4-hydroxytetrahydropyran.
Výtěžek: 1,02 gramu.

Ke směsi takto získaného produktu a N,N-dimethylformamidu (5 ml) se po částech přidá hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji; 0,2 g) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 1 hodiny. Přidá se methyljodid (0,6 ml) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu jedné hodiny. Směs se potom rozdělí mezi diethylether a vodu. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Tímto způsobem se získá 4-(3-benzylthio-5-fluorfenyl)-4-methoxytetrahydropyran ve formě oleje.
Výtěžek: 0,8 gramu;
nukleární magnetickorezonanční spektrum:
($CDCl_3$, hodnoty delta) 1,85(m,4H),
2,91(s,3H),
3,78(m,4H),

4,12(s,2H),
6,85-7,05(m,3H),
7,25(m,5H).

Ke směsi části (0,4 g) takto získaného produktu a chloroformu (4 ml) se po částech přidá kyselina 3-chlorbenzoová (55%, technická čistota; 0,38 g), přičemž směs získaného produktu byla před přidáním uvedené kyselina ochlazena na ledové lázni na teplotu 0 °C. Tato směs se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a potom se nechá ohřát na okolní teplotu. Přidá se hydroxid vápenatý (0,13 g) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 15 minut. Směs se potom zfiltruje a filtrát se odpaří. K takto získanému zbytku se přidá anhydrid kyseliny trifluoroctové (3 ml) a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut, načež se odpaří. Ke zbytku se přidá methanol (10 ml) a triethylamin (10 ml) a získaná směs se odpaří. Tímto způsobem se získá 4-(5-fluor-3-merkaptofenyl)-4-methoxytetrahydropyran ve formě gumovitého produktu, který se použije bez dalšího přečištění.

a) Produkt byl rekrystalizován ze směsi hexanu a ethylacetátu.

b) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum:

1,85-2,05(4H,m),
3,0(3H,s),
3,05(3H,s),
3,75(4H,m),
6,85-7,22(4H,m),
7,43(1H,d),
7,63(1H,d).

N-(2-Chlor-4-jodfenyl)methansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se získá reakcí 2-chlor-4-jodanilinu s methansulfonylchloridem za použití postupu, který je analogický s postupem, popsaným v té části příkladu 3, která se týká přípravy N-(4-jodfenyl)methansulfonamidu.

c) Produkt má následující nukleární magnetickorezo-

nanční spektrum: 1,85-2,05(4H,m),
2,98(3H,s),
3,08(3H,s),
3,75-3,9(4H,m),
6,85-7,38(6H,m).

N-(3-Chlor-4-jodfenyl)methansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví reakcí 3-chlor-4-jodanilinu a methansulfonylchloridu za použití procesu, který je analogický se způsobem, popsaným v té části příkladu 3, která se týká přípravy N-(4-jodfenyl)methansulfonamidu.

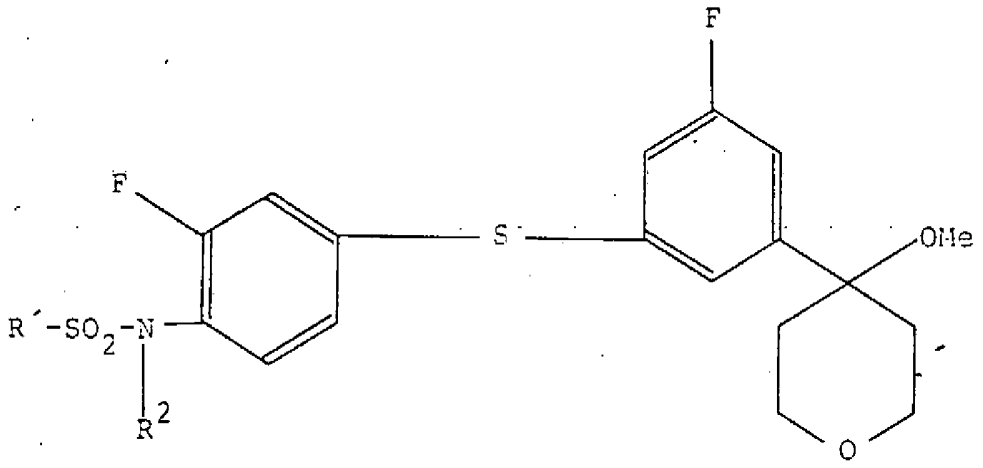
d) Produkt byl rekrystalizován ze směsi hexanu a ethylacetátu.

N-(2-Fluor-4-jodfenyl)methansulfonamid s teplotou tání 117 až 119 °C, který byl použit jako výchozí látka, se získá v 70% výtěžku reakcí 2-fluor-4-jodanilinu a methansulfonylchloridu za použití způsobu, který je analogický se způsobem popsaným v té části příkladu 3, která se týká přípravy N-(4-jodfenyl)methansulfonamidu.

Příklad 10

Postupuje se stejně jako v příkladu 3 s výjimkou, spočívající v tom, že se namísto N-(4-jodfenyl)-N-methylmethansulfonamidu použije příslušný N-(4-jodfenyl)sulfonamid a namísto 4-(3-merkaptofenyl)-4-methoxytetrahydropyranu se použije 4-(5-fluor-3-merkaptofenyl)-4-methoxytetrahydropyran, přičemž se získají sloučeniny, popsané v následující tabulce V.

Tabulka V



Př.10 Sloučenina č.	R^1	R^2	Výtěžek (%)	Teplota tání (°C)
1[a]	ethyl	H	45	78-81
2[b]	fenyl	H	45	guma
3[c]	2-methoxykarbonyl-fenyl	H	44	92-94
4[d]	1-naftyl	H	68	138-139
5[e]	8-chinolyl	H	15	guma
6[f]	8-chinolyl	methyl	35	guma

Poznámky:

a) Produkt byl rekrystalizován ze směsi hexanu a ethylacetátu.

N-(2-Fluor-4-jodfenyl)ethansulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví reakcí 2-fluor-4-jodanilinu a ethansulfonylchloridu za použití postupu, který je

analogický s postupem, popsaným v té části příkladu 3, která se týká přípravy N-(4-jodfenyl)methansulfonamidu. Tímto způsobem se získá uvedená výchozí látka v 77% výtěžku. Tato látka má teplotu tání 66 až 68 °C.

b) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,82-2,05(m,4H), 2,96(s,3H), 3,76-3,88(m,4H), 6,8(m,2H), 6,97(m,2H), 7,12(m,2H), 7,41-7,62(m,4H), 7,8(m,2H).

N-(2-Fluor-4-jodfenyl)benzensulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví reakcí 2-fluor-4-jodanilinu a benzensulfonylchloridu za použití konvenčního postupu popsaného v příkladu 3. Tímto způsobem se získá požadovaná výchozí látka v 50% výtěžku, mající teplotu tání 150 až 152 °C.

c) Produkt byl rekrystalizován ze směsi hexanu a ethylacetátu.

N-(2-Fluor-4-jodfenyl)-2-methoxykarbonylbenzensulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví reakcí 2-fluor-4-jodanilinu a 2-methoxykarbonylbenzensulfonylchloridu za použití konvenčního postupu popsaného v příkladu 3. Tímto způsobem se získá požadovaná výchozí látka v 58% výtěžku, přičemž tato látka má teplotu tání 103 až 104 °C.

d) Produkt byl rekrystalizován ze směsi hexanu a ethylacetátu.

N-(2-Fluor-4-jodfenyl)-1-naftalensulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví reakcí 2-fluor-4-jodanilinu a 1-naftalensulfonylchloridu za použití konvenčního postupu, popsaného v příkladu 3. Tímto způsobem se získá požadovaná výchozí látka ve 44% výtěžku. Tato látka má teplotu tání 130 až 132 °C.

e) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum:

1,74-2,02(m,4H),
2,92(s,3H),
3,70-3,90(m,4H),
6,70(m,1H),
6,82(m,1H),
6,92(m,1H),
7,04(m,2H),
7,52-7,73(m,3H),
8,06(m,1H),
8,30(m,1H),
8,38(m,1H),
9,11(m,1H).

N-(2-Fluor-4-jodfenyl)-8-chinolinsulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví reakcí 2-fluor-4-jodanilinu a 8-chinolinsulfonylchloridu za použití konvenčního postupu, popsaného v příkladu 3. Tímto způsobem se získá požadovaná výchozí látka v 39% výtěžku. Tato látka má teplotu tání 154 až 156 °C.

f) Produkt má následující nukleární magnetickorezonanční spektrum:

1,83-2,02(m,4H),
2,97(s,3H),
3,54(s,3H),
3,73-3,90(m,4H),
6,83(m,1H),
6,91-7,08(m,3H),
7,18(m,1H),
7,30(m,1H),
7,51(m,2H),
8,03(m,1H),
8,23(m,1H),
8,37(m,1H),
8,98(m,1H).

N-(2-Fluor-4-jodfenyl)-N-methyl-8-chinolinsulfonamid, který byl použit jako výchozí látka, se připraví reakcí

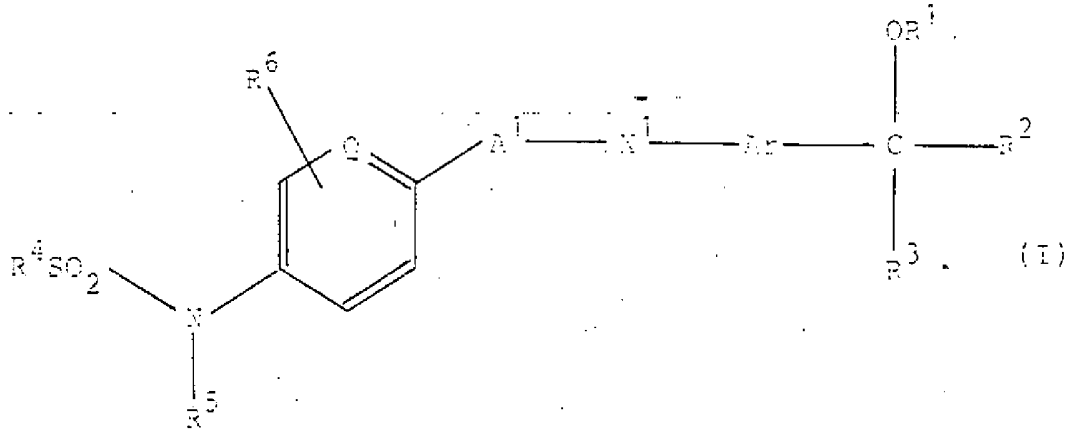
N-(2-fluor-4-jodfenyl)-8-chinolinsulfonamidu a methyljodidu za použití konvenčního postupu, popsaného v poslední odstavci příkladu 3. Tímto způsobem se získá požadovaná výchozí látka v 55% výtěžku. Tato látka má teplotu tání 90 až 93 °C.

JUDr. Jarmila Traplová

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
PŘIJATO
06 1 92
000497

P A T E N T O V É

1. Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo alkinylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy a R^2 a R^3 společně tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou A^2 a A^3 připojeny, definuje kruh mající 5 až 7 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3, které mohou být totožné nebo odlišné, každý znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a X^2 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu, přičemž uvedený kruh může nést jeden, dva nebo tři substituenty, které mohou být totožné nebo odlišné a které jsou zvoleny z množiny zahrnující hydroxy-skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo R^1 a R^2 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem kyslíku, ke kterému je A^2 připojen, a s atomem uhlíku, ke kterému je A^3 připojen, definuje kruh mající 5 až 7 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3, které mohou být totožné nebo odlišné, každý znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, a X^2 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou

skupinu nebo sulfonylovou skupinu, přičemž uvedený kruh může nést jeden, dva nebo tři alkylové substituenty s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy,

A^1 znamená přímou vazbu k X^1 nebo znamená alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

X^1 znamená oxy-skupinu, thio-skupinu, sulfinylovou skupinu nebo imino-skupinu,

Ar znamená fenylenovou skupinu, která může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, nebo Ar znamená pyridylenovou skupinu,

Q znamená atom dusíku nebo skupinu obecného vzorce CR^7, kde R^7 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkenylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy,

R^4 alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo alkinylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo R^4 znamená fenylovou, benzylovou nebo pyridylovou skupinu, při-

čemž každá z těchto skupin může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxy-skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy,

R^5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo alkinylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy nebo R^5 znamená fenylovou, benzylovou nebo pyridylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxy-skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy,

R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, fluoralkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, nebo

R^5 a R^6 mohou být spojeny a tvořit tak alkylenovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy nebo alkenylenovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž jedna nebo druhá skupina může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 uhlíkovými atomy a atomy halogenů,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sulfonamidové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R^4 může znamenat fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, naftylovou skupinu, pyridylovou skupinu nebo chinolylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může případně nést jeden nebo dva substituenty zvolené z množiny zahrnující atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, hydroxy-skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, ureido-skupinu, alkylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkanoylaminovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy a alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

3. Sulfonamidové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená methylovou skupinu,

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému ksou vázány A^2 a A^3, definuje kruh mající 6 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3 každý znamená ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu a uvedený kruh může nést methylový nebo ethylový substituent v poloze alfa vzhledem k X^2,

A^1 znamená přímou vazbu k X^1 nebo methylenovou skupinu,

X^1 znamená thio-skupinu nebo oxy-skupinu,

Ar znamená 1,3-fenylenovou skupinu, která může případně nést fluorový substituent,

Q znamená atom dusíku nebo skupinu obecného vzorce CR^7, ve které R^7 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo atom chloru,

R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R^5 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, allylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a

R^6 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo atom chloru nebo

R^5 a R^6 mohou být spojeny a tvořit ethylenovou nebo trimethylenovou skupinu,

nebo jejich farmaceticky přijatelné soli.

4. Sulfonamidové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená methylovou skupinu,

R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny A^2 a A^3, definuje kruh mající 6 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3 každý znamená ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu a uvedený kruh může případně nést methylový nebo ethylový substituent v poloze alfa vzhledem k X^2,

A^1 znamená přímou vazbu k X^1 nebo methylenovou skupinu,

X_1 znamená thio-skupinu nebo oxy-skupinu,

Ar znamená 1,3-fenylenovou skupinu, která může případně nést fluorový substituent,

Q znamená skupinu obecného vzorce CR^7, ve kterém R^7 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo atom chloru,

R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R^5 znamená atom vodíku,

R^6 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, atom fluoru nebo atom chloru,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5. Sulfonamidové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená methylovou skupinu,

R^2 a R^3 společně tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$, která společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány A^2 a A^3, definuje kruh mající 6 kruhových atomů, přičemž A^2 a A^3 každý znamená ethylenovou skupinu a X^2 znamená oxy-skupinu a uvedený kruh může nést methylový nebo ethylový substituent v poloze alfa vzhledem k X^2,

A^1 znamená přímou vazu k X^1,

X^1 znamená thio-skupinu,

Ar znamená 1,3-fenylenovou skupinu, která může být případně substituována atomem fluoru,

Q znamená skupinu obecného vzorce CR^7, ve které R^7 znamená atom vodíku nebo atom chloru,

R^4 znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu, 2-methoxykarbonylfenylovou skupinu nebo 8-chinolylovou skupinu,

R^5 znamená atom vodíku,

R^6 znamená atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

6. Sulfonamidové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I nebo jejich fysiologicky přijatelné soli zvolené z množiny zahrnující

N-/4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-N-methylmethansulfonamid,

N-/3-chlor-4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-N-methylmethansulfonamid,

N-/4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-N-ethylmethansulfonamid a

N-/4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/-N-methylethansulfonamid.

7. Sulfonamidové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli zvolené z množiny zahrnující

N-/2-chlor-4-/3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/methansulfonamid,

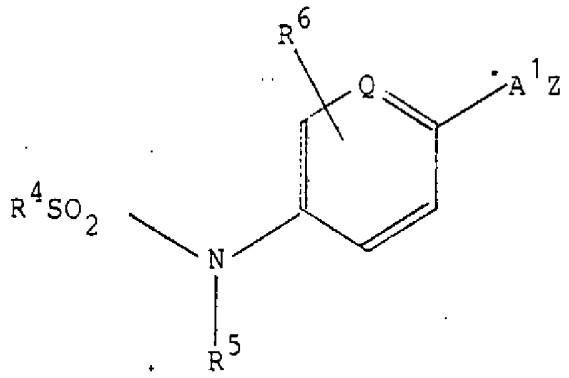
N-/2-chlor-4-/4-/5-fluor-3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/methansulfonamid,

N-/3-chlor-4-/5-fluor-3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenyl/methansulfonamid a

N-/2-fluor-4-/5-fluor-3-(4-methoxytetrahydropyran-4-yl)fenylthio/fenylsulfonamid.

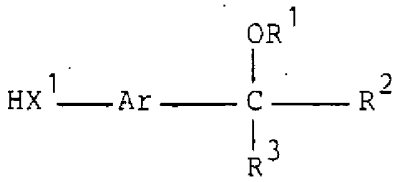
8. Způsob přípravy sulfonamidových derivátů obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje

a) kopulaci sloučeniny obecného vzorce II



(II)

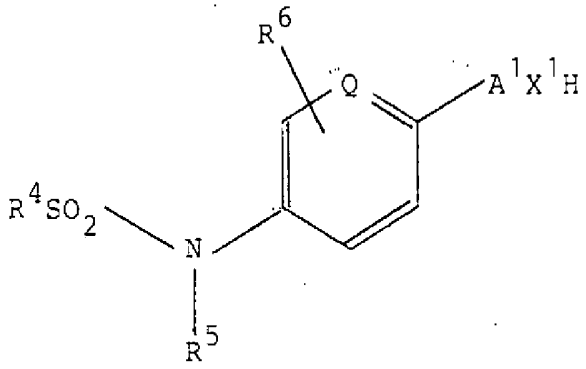
se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

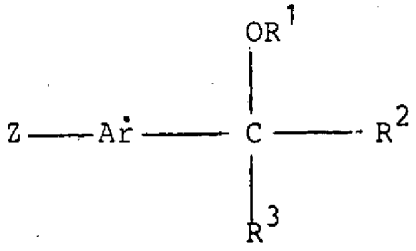
kde Z znamená vytěsnitelnou skupinu, přičemž v případě, kdy v Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 nebo R^7 existuje aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina, potom libovolná taková aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina může být chráněna konvenční ochrannou skupinou nebo alternativně libovolná taková skupina nemusí být chráněna, načež se libovolná nežádoucí ochranná skupina v Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 odstraní konvenčním způsobem,

b) kopulaci sloučeniny obecného vzorce IV



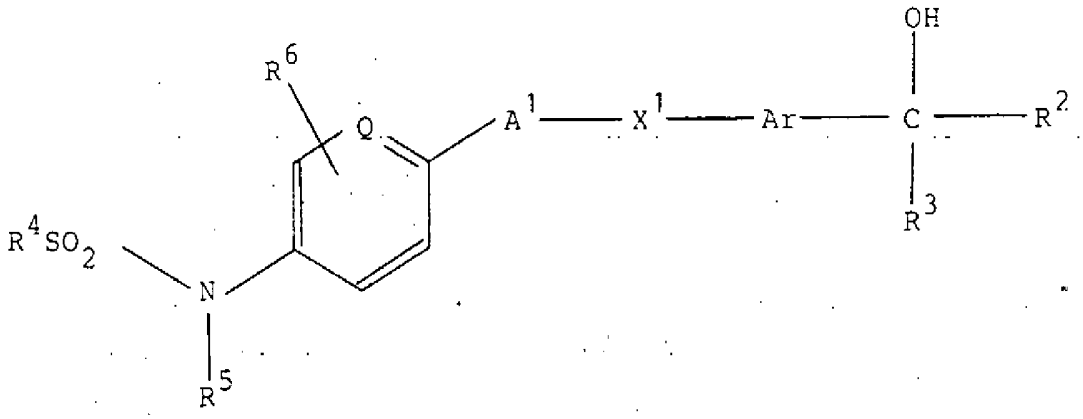
(IV)

se sloučeninou obecného vzorce V



kde Z znamená vytěsnitelnou skupinu, přičemž v případě, kdy v Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 nebo R^7 existuje aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina, potom libovolná taková aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina může být chráněna konvenční ochrannou skupinou, definovanou výše, nebo alternativně libovolná taková skupina nemusí být chráněna, načež libovolná nežádoucí ochranná skupina v Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 nebo R^7 odstraní konvenčním způsobem,

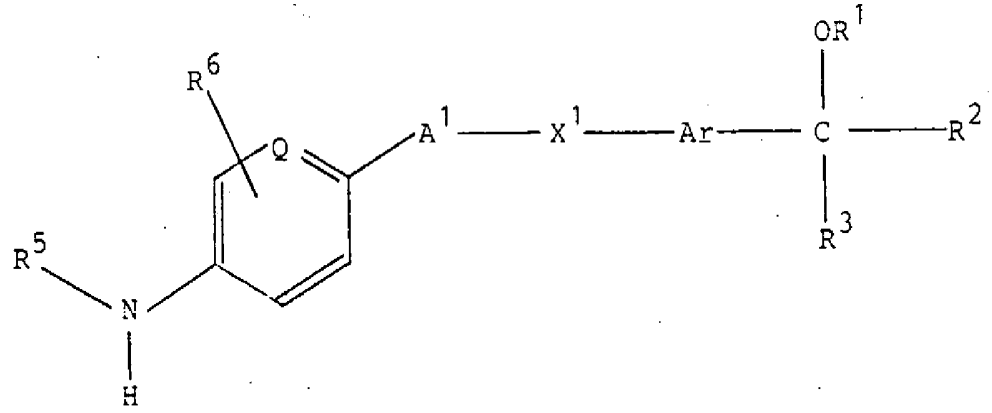
c) alkylaci sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

působením sloučeniny obecného vzorce R^1-Z, ve kterém R^1 a Z mají výše uv edený význam, přičemž v případě, kdy v Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 nebo R^7 existuje aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina, potom libovolná aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina může být chráněna konvenční ochrannou skupinou nebo alternativně libovolná taková skupina nemusí být chráněna, načež se libovolná nežádoucí ochranná skupina v Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 a R^7 odstraní konvenčním způsobem,

d) sulfonamidaci sloučeniny obecného vzorce VII



(VII)

působením sloučeniny obecného vzorce R^4SO_2Z, ve kterém Z znamená vytěsnitelnou skupinu, přičemž v případě, kdy v Ar, R^2, R^3, R^5, R^6 nebo R^7 existuje aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina, potom libovolná taková aminová, alkylaminová nebo hydroxylová skupina je chráněna konvenční ochrannou skupinou, definovanou výše, načež se libovolná nežádoucí

ochranná skupina v Ar, R^2, R^3, R^5, R^6 nebo R^7 odstraní konvenčním způsobem, nebo

e) se za účelem přípravy těch sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X^1 znamená sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu nebo ve kterém R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 znamená sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinu, provede oxidace sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X^1 znamená thio-skupinu nebo ve kterém R^2 a R^3 dohromady tvoří skupinu obecného vzorce $-A^2-X^2-A^3-$ a X^2 znamená thio-skupinu a

v případě, že je žádoucí připravit farmaceuticky přijatelnou sůl nové sloučeniny obecného vzorce I, potom může být tato sůl připravena reakcí uvedené sloučeniny s vhodnou kyselinou nebo bází za použití konvenčního postupu a

v případě, kdy je žádoucí připravit opticky aktivní formu sloučeniny obecného vzorce I, potom tato opticky aktivní forma může být připravena provedením jednoho z výše uvedených postupů za použití opticky aktivní výchozí látky nebo rozštěpením racemické formy uvedené sloučeniny za použití konvenčního postupu.

9. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje sulfonamidový derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl podle některého z nároků 1 až 7 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

10. Použití sulfonamidového derivátu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle některého z nároků 1 až 7 pro přípravu nového léčiva pro použití při onemocnění způsobeného leukotrieny.

Zastupuje:
JUDr. Jarmila Traplová