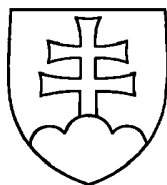


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1433-99

- (22) Dátum podania: 02.04.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/847 797, 08/938 444
(32) Dátum priority: 28.04.1997, 26.09.1997
(33) Krajina priority: US, US
(40) Dátum zverejnenia: 16.05.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US98/06680, 02.04.1998

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C 07D 413/12
C 07D 413/14
C 07D 261/16
A 61K 31/42
A 61K 9/19

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

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

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

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Sulfónamidy na liečenie porúch vyvolaných endotelínom**

(57) Anotácia:
Derivát sulfónamidu na výrobu farmaceutických prostriedkov na antagonizovanie účinku endotelínu, na inhibíciu väzby endotelínu na receptor endotelínu a na liečenie chorôb sprostredkovaných poruchami endotelínu.

SULFÓNAMIDY NA LIEČENIE PORÚCH VYVOLANÝCH ENDOTELÍNOM

Pribuzné prihlášky

Podľa amerického národného úradu je táto prihláška vynálezu pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/938444 (Blok a kol.) podanej 27. septembra 1997 pod názvom „Formulation of Sulfonamides to Treatment of Endothelin-mediated Disorders“. Táto prihláška je aj pokračovaním americkej prihlášky vynálezu číslo 08/847797 (Blok a kol.), podanej 28. apríla 1997 pod názvom „Proces of Preparing Alkali Metal Salts of Hydrophobic Sulfonamides“. Pre medzinárodné účely je preto nárokovaná priorita vyššie uvedených prihlášok vynálezu.

Táto prihláška sa týka aj americkej prihlášky vynálezu číslo 08/938325 (Wu a kol.), podanej 27. septembra 1997 pod názvom „Sulfonamides and Derivatives thereof that Modulate the Activity of Endothelin“ a týka sa aj medzinárodnej prihlášky vynálezu číslo PCT/US97/17402 (Wu a kol.), podanej 27. septembra 1997 pod názvom „Sulfonamides and Derivatives thereof that Modulate the Activity of Endothelin“. Táto prihláška sa týka americkej prihlášky vynálezu číslo 08/721183 (Chan a kol.), podanej 27. septembra 1996 pod názvom „Sulfonamides and Derivatives thereof that Modulate the Activity of Endothelin“ a týka sa aj medzinárodnej prihlášky vynálezu PCT/US96/04759 (Chan a kol.), podanej 4. apríla 1996 pod názvom „Thienyl-, Furyl-, Pyrrolyl- and Biphenyl-sulfonamides and Derivatives thereof that modulate the Activity of Endothelin“ a týka sa aj americkej prihlášky vynálezu číslo 08/477223, ktorej bol pridelený americký patent číslo 5 594 021 (Chan a kol.), podanej 6. júna 1995 pod názvom „Thienyl-, Furyl- and Pyrrolyl Sulfonamides and derivatives thereof that Modulate the Activity of Endothelin“, týka sa aj americkej prihlášky vynálezu číslo 08/417 074 (Chan a kol.), podanej 4. apríla 1995 pod názvom „Thienyl-, Furyl- and Pyrrolyl Sulfonamides and Derivates thereof that Modulate the Activity of Endothelin“, ktorá bola odvolaná, týka sa aj americkej prihlášky vynálezu číslo 08/247072, teraz amerického patentu číslo 5 571 821 (Chan. a kol.), podanej 20. mája 1994 „Sulfonamides nad Derivatives thereof that Modulate the Activity of Endothelin“, týka sa aj americkej prihlášky vynálezu číslo 8/222287, teraz amerického patentu číslo 5 591 761 (Chan. a kol.), podanej 5. apríla 1994 pod názvom „Thiophenyl-, Furyl- and Pyrrolyl-Sulfonamides and Derivatives thereof that Modulate the Activity of

Endothelin", pričom sa všetky týkajú americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 552, teraz amerického patentu číslo 5 514691 Chan a kol., podanej 21. októbra 1993, pod názvom „N-(4-Halo-Isoxazolyl)-Sulfonamides and Derivates thereof that Modulate the Activity of Endothelin“, americkej prihlášky vynálezu číslo 08/142 159, teraz americký patent číslo 5 464 853 (Chan. a kol.), podanej 21. októbra 1993, pod názvom „N-(5-Isoxazolyl)bifenylsulfonamides, N-(3-Isoxazolyl)(bifenylsulfonamides and Derivatives thereof that Modulate the Activity of Endothelin“ a US odvolanej prihlášky vynálezu číslo 08/142 631 (Chan. a kol.), podanej 21. októbra 1993 pod názvom „N-(5-Isoxazolyl)benzensulfonamides, N-(3-isoxazolyl)-benzensulfonamides and Derivatives thereof that Modulate the Activity of Endothelin“. V opise sú odkazy na túto patentovú literatúru.

Doterajší stav techniky

Vynález sa týka zlúčenín a prostriedkov, ktoré ich obsahujú, na podávanie cicavcom, ktoré upravujú aktivitu peptidov rodiny endotelínov. Ide najmä o sulfónamidy a prostriedky sulfónamidových zlúčenín, najmä sodné soli sulfónamidových zlúčenín na podávanie pri liečbe endotelínom sprostredkovaných porúch. Vynález sa týka aj spôsobu prípravy solí alkalických kovov hydrofóbných sulfónamidov.

Vaskulárny endotel uvoľňuje rad vazoaktívnych látok vrátane od endotelu odvodeného vazokonstrikčného peptidu endotelín (ET) (napríklad Vonhoute a kol., Annual Rev. Physiol. 48, str. 307 až 320, 1986; Furchgott a Zawadski Nature 288, str. 373 až 376, 1980). Endotelín, ktorý bol pôvodne identifikovaný v kultúre supernatantu bravčových aortických endotelových buniek (Yanagisawa a kol., Nature 332, str. 411 až 415, 1988), je silným 21 aminokyselinovým peptidovým vazokonstriktorom. Je to najmocnejší známy vazopresor a produkujú ho mnohé typy buniek, vrátane buniek endotelu, priedušnice, obličiek a mozgu. Endotelín sa syntetizuje ako 203 aminokyselinový prekursor preproendotelínu, ktorý obsahuje signálnu sekvenciu, ktorá sa štiepi endogénnou proteázou na vytváranie 38 (ľudského) a 39 (prasačieho) aminokyselinového peptidu. Tento medziprodukt, nazvaný veľký endotelín, sa spracováva *in vivo* k zreniu biologicky aktívnej formy zdanlivého endotelín-konvertujúceho enzýmu (ECE), ktorý sa javí ako na kovoch

závislá neutrálna proteáza (napríklad Kashiwabara a kol., *Febs. Lettrs.* 247, str. 337 až 340, 1989). Na indukciu fyziologických odoziev je potrebné štiepenie (napríklad von Geldern a kol., *Peptide Res.* 4, str. 32 až 35, 1991). V prasačích aortových endotelových bunkách sa hydrolyzuje 39 aminokyselinový medziprodukt, veľký endotelín, na väzbe Trp²¹-Val²² na vytvorenie endotelín-1 a C-zakončujúceho fragmentu. K obdobnému štiepeniu dochádza v ľudských bunkách od 38 aminokyselinového medziproduktu. Indikované boli tri odlišné izopeptidy endotelínu, endotelín-1, endotelín-2 a endotelín-3, ktoré majú vazokonstrikčnú aktivitu.

Rodina troch izopeptidov endotelín-1, endotelín-2 a endotelín-3, je zakódovaná tromi génmi (Inoue a kol., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, str. 2863 až 2867, 1989; Saida a kol., *J. Biol. Chem.* 264, str. 14613 až 14616, 1989). Nukleotidové sekvencie troch ľudských génov sú do značnej miery konzervované vo vnútri oblasti kódujúcej zrelé 21 aminokyselinové peptidy a C-koncové podiely peptidov sú identické. Endotelín-2 je (Trp⁶, Leu⁷), endotelín-1 a endotelín-3 je (Trh², Phe⁴, Thr⁵, Tyr⁶, Lys⁷, Tyr¹⁴) endotelín-1. Tieto peptidy sú teda vysoko zachované na C-terminálnych koncoch. Uvoľňovanie endotelínov z kultivovaných endotelových buniek je modulované radom chemických a fyzikálnych stimulov a zdá sa, že je riadené na úrovni transkripcie a/alebo translácie. Expresia génu kódujúceho endotelín-1 sa zvyšuje chemickými stimulmi, vrátane adrenalínu, trombínu a Ca²⁺ iónofóru. Produkcia a uvoľňovanie endotelínu z endotelu sú stimulované angiotenzínom II, vazopresínom, endotoxínom, cyklosporínom a inými činiteľmi (Brooks a kol., *Eur. J. Pharm.* 194, str. 115 až 117, 1991) a je inhibované oxidom dusičným. Zdá sa, že endotelové bunky vylučujú krátko žijúce od endotelu odvodené relaxačné faktory (EDRF), vrátane oxidu dusičného alebo príbuzných látok (Palmer a kol., *Nature* 327, str. 524 až 526, 1987), ak sú stimulované vazoaktívnymi činidlami, ako je acetylcholín a bradykinín. Endotelínom vyvolaná vazokonstrikcia je tiež tlmená sieňovým natriuretickým peptidom (ANP).

Endotelínové peptidy vykonávajú rad biologických aktivít *in vitro* a *in vivo*. Endotelín vyvoláva silnú a trvalú vazokonstrikciu *in vivo* u krýs v izolovaných preparátoch hladkého svalstva; vyvoláva aj uvoľňovanie eikosanoidov a z endotelu odvodený relaxačný faktor (EDRF) z prepláchnutých vaskulárnych riečísk. Intravenózne podanie endotelínu-1 a *in vitro* prísada do vaskulárnych alebo iných tkanív hladkého svalstva vyvoláva dlhotrvajúce tlakové efekty a kontrakcie (napríklad

Bolger a kol., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 69, str. 406 až 413, 1991). V izolovaných žilových prúžkoch, je napríklad endotelín-1 mocným ($EC_{50} = 4 \times 10^{-10}M$), pomaly pôsobiacim, ale trvalým kontrakčným činidlom. *In vivo* zvýši jediná dávka krvný tlak približne za 20 až 30 minút. Vazokonstrikcia, vyvolaná endotelínom, nie je ovplyvnená antagonistami na známe neurotransmitery alebo hormonálne faktory, ale ruší sa antagonistami vápnikových kanálikov. Účinok antagonistov vápnikových kanálikov je ale najpravdepodobnejšie výsledkom inhibície vápnikového prítoku, pretože vápnikový vplyv je, ako sa zdá, dlhotrvajúcou kontrakčnou odozvou na endotelín.

Endotelín sprostredkuje aj uvoľňovanie renínu, stimuluje uvoľňovanie ANP a navodzuje inotropné pôsobenie v artérii morčat'a. V pľúcach pôsobí endotelín-1 ako mocný bronchokonstriktor (Maggi a kol., *Eur. J. Pharmacol* 160, str. 179 až 182, 1989). Endotelín zvyšuje vaskulárnu odolnosť obličiek, znižuje prietok krvi obličkami a znižuje mieru glomerulárnej filtrácie. Je mocným mitogénom pre glomerulárne mezangiálne bunky a vyvoláva fosfoinozidovú kaskádu v takýchto bunkách (Simonson a kol., *J. Clin. Invest.* 85, str. 790 až 797, 1990).

Existujú špecifické miesta s veľkou väzbovou aktivitou (disociačné konštanty 2 až $6 \times 10^{-10}M$) pre endotelín v cievnom systéme a v iných tkanivách, vrátane vnútorností, srdca, pľúc, obličiek, sleziny, nadobličiek a mozgu. Vo väzbe nie je bránené katecholamínmi, vazoaktívnymi peptidmi, neurotoxínmi alebo antagonistami vápnikových kanálikov. Endotelín sa viaže a je v interakcii s receptorovými miestami, ktoré sa líšia od ostatných autonómnych receptorov a vápnikových kanálikov závislých na napätí. Konkurenčné väzbové štúdie dokazujú, že je veľa tried receptorov s rôznymi afinitami na endotelínové izopeptidy. Sarafotoxíny, skupina peptidových toxínov z hadieho jedu *Atractaspis eingadensis*, ktorý spôsobuje závažný vazospasmus koronárnych ciev u obetí uštipnutých hadom, majú štrukturálne a funkcionálne homológy endotelínu-1 a viažu sa konkurenčne na rovnaké receptory srdcovej membrány (Kloog a kol., *Trends Pharmacol. Sci.* 10, str. 212 až 214, 1989).

Boli identifikované dva rôzne receptory endotelínu, označené ET_A a ET_B a boli izolované dva klony DNA kódujúce každý receptor (Arai a kol., *Nature* 348, str. 730 až 732, 1990; Sakurai a kol. *Nature* 348, str. 732 až 735, 1990). Vzhľadom na sekvencie aminokyselín proteínov kódovaných DNA sa zdá, že každý receptor

obsahuje sedem membránových preklenovacích domén a predvádza štruktúrnú podobnosť s membránovým proteínom spojeným na G-proteín. V rade tkanív, vrátane srdca, pľúc, obličiek a mozgu bola identifikovaná Messengerova DNA kódujúca oba receptory. Distribúcia receptorových subsystémov je špecifická pre tkanivá (Martin a kol., *Biochem. Biophys. Res. Commun* 162, str. 130 až 137, 1989). Zdá sa, že receptory ET_A sú selektívne na endotelín-1 a sú prevládajúce v kardiovaskulárnych tkanivách. Receptory ET_B prevládajú v nekardiovaskulárnych tkanivách, vrátane centrálného nervového systému a obličiek a sú v interakcii s tromi endotelínovými izopeptidmi (Sakurai a kol., *Nature* 348, str. 832 až 834, 1990). Okrem toho sa receptory ET_A vyskytujú v cievnom hladkom svalstve, sú ovládané vazokonstrikciou a boli spojované s poruchami kardiovaskulárnymi, obličkovými a s poruchami centrálného nervového systému, zatiaľ čo receptory ET_B sú umiestnené na cievnom endotele, riadiacom vazodilatáciu (Takayanagi a kol., *FEBS Lettrs.* 282, str. 103 až 106, 1991) a boli spojované s bronchokonstriktívnymi poruchami.

Vzhľadom na distribúciu receptorových typov a odlišnú afinitu každého izopeptidu pre každý typ receptora, mení sa aktivita endotelínových izopeptidov v rôznych tkanivách. Napríklad endotelín inhibuje ^{125}I značenú väzbu endotelínu-1 v kardiovaskulárnych tkanivách 700x silnejšie ako endotelín-3. Väzba ^{125}I značeného endotelínu-1 v nekardiovaskulárnych tkanivách, ako sú obličky, nadobličky a malý mozog, je inhibovaná rovnakou mierou endotelínom-1 a endotelínom-3, čo naznačuje, že receptory ET_A prevládajú v kardiovaskulárnych tkanivách a receptory ET_B prevládajú v nekardiovaskulárnych tkanivách.

Hladiny endotelínovej plazmy sú rôzne v rôznych štádiách chorôb (napríklad medzinárodná prihláška PCT vynálezu číslo WO 94/27979 a americký patentový spis číslo 5 382569). Hladina endotelínu-1 v plazme zdravých jedincov, meraná (RIA) rádioimunotestom, je približne 0,26 až 5 pg/ml. Hladiny endotelínu-1 a jeho prekurzorov veľkého endotelínu v krvi sú zvýšené pri šoku, pri infarkte myokardu, pri vazospastickej angíne, pri zlyhaní obličiek a v rade porúch spojivých tkanív. U pacientov, prekonávajúcich hemodialýzu alebo transplantáciu obličiek alebo trpiacich kardiogenetickým šokom, infarktomyokardu alebo pulmonárnou hypertenziou, bolo pozorovaných až 35 pg/ml (Stewart a kol., *Annals Internal Med.* 114, str. 464 až 469, 1991). Pretože sa zdá, že endotelín je skôr lokálnym ako systematickým regulačným

faktorom, je pravdepodobné, že hladiny endotelínu na rozhraní endotelu a hladkého svalstva sú oveľa vyššie, ako sú cirkulačné hladiny.

Zvýšené hladiny endotelínu boli namerané u pacientov trpiacich ischemickou chorobou srdca (Yasuda a kol., Amer. Heart J. 119, str. 801 až 806, 1990; Ray a kol. Br. Heart J. 67, str. 383 až 386, 1992). Obehová a tkanivová endotelínová imunoreaktivita sa zvyšuje viacej ako na dvojnásobok u pacientov s pokročilou aterosklerózou (Lerman a kol., New Eng. J. Med. 325, str. 997 až 1001, 1991). Zvýšená endotelínová imunoreaktivita bola spojovaná aj s Byrgrovou chorobou (Kanno a kol., J. Amer. Med. Assoc. 264, str. 1147) a s Raynaudovým fenoménom (Zamora a kol., Lancet 336, str. 1144 až 1147, 1990). Zvýšené cirkulačné hladiny endotelínu boli pozorované u pacientov, ktorí sa podrobili perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike (PTCA) (Tahara a kol., Metab. Clin. Exp. 40, str. 1235 až 1237, 1991; Sanjay a kol., Circulation 84 (Supl. 4), str. 726, 1991) a u jednotlivcov (Miyachi a kol. Jpn. J. Pharmacol. 58, str. 279P, 1992; Steward a kol., Ann. Internal Medicine 114, str. 464 až 469, 1991) s pulmonárnou hypertenziou. Existujú aj klinické dáta z humánnej medicíny, dokazujúce vzťah medzi zvýšenými hladinami endotelínu a rôznymi chorobnými stavmi.

Agonisty a antagonisty endotelínu

Pretože je endotelín spojený s istými chorobnými stavmi, a je implikovaný v rôznych fyziologických javoch, existuje záujem o zlúčeniny, ktoré môžu interferovať s aktivitami potenciálne spojenými s endotelínom, ako sú interakcie endotelín-receptor a vazokonstrikčné aktivity. Boli identifikované zlúčeniny, ktoré majú endotelínovú antagonistickú aktivitu. Napríklad bol identifikovaný fermentačný produkt *Streptomyces misakiensis* označený BE-18257B, ako antagonist receptoru ET_A. BE-18257B je cyklický pentapeptid, cyklo(D-Glu-L-Ala-allo-D-Ile-L-Leu-D-Trp), ktorý inhibuje ¹²⁵I značenú väzbu endotelínu-1 v kardiovaskulárnych tkanivách spôsobom závislým na koncentrácii (IC₅₀ 1,4 μM v aortovom hladkom svalstve, 0,8 μM v komorových membránach a 0,5 μM v kultivovaných bunkách aortového hladkého svalstva) zlyháva však vo väzbe na receptory v tkanivách, kde prevládajú receptory ET_B v koncentráciách nad 100 μM. Cyklické pentapeptidy, odvodené od BE-18257B, ako je cyklo(D-Asp-Pro-D-Val-Leu-D-Trp) (BQ-123), boli syntetizované a

vykázali aktivitu ako antagonisty receptora ET_A (americký patentový spis číslo 5 114918, Ishikawa a kol.; európsky patentový spis číslo EP A1 0 436189 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 7. októbra 1991). Štúdie, ktoré merajú inhibíciu týmito cyklickými peptidmi väzby endotelínu-1 na receptory špecifické pre endotelín naznačujú, že sa tieto cyklické peptidy viažu prednostne na receptory ET_A. Boli identifikovaní aj iné peptidové a nepeptidové antagonisty ET_A (napríklad americký patentový spis číslo 5 352 800, 5 334 598, 5 352 659, 5 248807, 5 240 910, 5 198 548, 5 187 195, 5 082 838), zahrňujúci iné cyklické pentapeptidy, acyltripeptidy, hexapeptidové analógy, niektoré deriváty antrachinónu, indankarboxylové kyseliny, niektoré N-pyrimidinybenzénsulfónamidy, niektoré benzénsulfónamidy a niektoré naftalénsulfónamidy (Nakajima a kol., J. Antibiot. 44, str. 1348 až 1356, 1991; Miyata a kol., J. Antibiot. 45, str. 74 až 78, 1992; Ishikawa a kol., J. Med. Chem. 35, str. 2139 A6 2142, 1992; americký patentový spis číslo 5 114 918, Ishikawa a kol.; EP A1 0 569193, EP A1 0 558258; EP A1 0 436189, BANYU PHARMACEUTICAL CO. LTD., 7. októbra 1991; kanadská prihláška vynálezu číslo 2 067288; kanadská prihláška vynálezu číslo 2 071 193; americký patentový spis číslo 5 208 243, 5 270 313, 5 612 359, 5 514 696, 5 378 715; Cody a kol., Med. Chem. Res. 3, str. 154 až 162, 1993; Miyata a kol., J. Antibiot. 45, str. 1041 až 1046, 1992; Miyata a kol., J. Antibiot. 45, str. 1029 až 1040, 1992; Fujimoto a kol., FEBS Lett. 305, str. 41 až 44, 1992; Oshashi a kol., J. Antibiot. 45, str. 1684 až 1685, 1992; EP A1 0 496452; Clozel a kol., Nature 365, str. 759 až 761, 1993; medzinárodná prihláška vynálezu číslo WO93/08799; Nishikibe a kol., Life Sci. 52, str. 717 až 724, 1993; a Benigni a kol. Kidney Int. 44, str. 440 až 444, 1993). Mnohé sulfamidy, ktoré sú antagonistami sú opísané v amerických patentových spisoch číslo 5 464 853, 5 594 021, 5 591 761, 5 571 821, 5 514 691, 5 464 853, v medzinárodnej prihláške vynálezu číslo 96/31492 a v medzinárodnej prihláške vynálezu číslo WO 97/27979.

Všeobecne majú identifikované zlúčeniny aktivity *in vitro* ako antagonisty ET_A v koncentráciách rádovo približne 50 až 100 μ M a menej. Ukázalo sa, že rad takýchto zlúčenín má aktivitu vo zvieracích modeloch *in vivo*.

Antagonisty a agonisty endotelínu ako terapeutické činidlá

Vzhľadom na rôzne početné fyziologické pôsobenie endotelínu a jeho spojenie s niektorými chorobami, sa predpokladá, že hrá rozhodujúcu úlohu v týchto patologických stavoch (Saito a kol., Hypertension 15, str. 734 až 738, 1990; Tomita a kol., N. Engl. J. Med. 321, str. 1127, 1989; Kurihara a kol., J. Cardiovasc. Pharmacol. 13 (suppl 5), str. S13 až S17, 1989; Doherty, J. Med. Chem. 35, str. 1493 až 1506, 1992; Morel a kol., Eur. J. Pharmacol. 167, str. 427 až 428, 1989). Podrobnejšie poznatky o funkcii a štruktúre rodiny endotelínových peptidov umožňujú pochopiť vývoj a liečenie takýchto stavov.

Na použitie zlúčenín touto cestou sú potrebné stabilné prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny vo farmaceuticky vhodnom nosiči.

Zistilo sa, že zlúčeniny, ktoré vykazujú aktivitu pri koncentráciách IC_{50} alebo EC_{50} rádovo 10^{-4} alebo nižších pri štandardných testoch *in vitro* s antagonistickým alebo agonistickým pôsobením endotelínu sú farmakologicky užitočné (napríklad americké patentové spisy číslo 5 352 800, 5 334 598, 5 352 659, 5 248 807, 5 240 910, 5 198 548, 5 187 195 a 5 082 838). V závislosti na tejto aktivite sa považujú tieto zlúčeniny za užitočné pri liečení stavov, ako sú hypertenzia, zlyhanie periférneho obehu, srdcové choroby, ako je angína pectoris, kardiomyopatia, artérioskleróza, infarkt myokardu, pulmonárna hypertenzia, vazospazma, vaskulárna restenóza, Raynoudova choroba, mozgová mŕtvica, ako je mozgový arteriálny kŕč, mozgová ischémia, dodatočný mozgový kŕč po subarachnoidnom krvácaní, astma, bronchokonstrikcia, zlyhanie obličiek, čiastočné postischemické zlyhanie obličiek, cyklosporínová nefrotoxicita, ako je akútne zlyhanie obličiek, kolitída a iné zápalové choroby, endotoxický šok spôsobený alebo spojený s endotelínom a ostatné choroby, na ktorých sa endotelín podieľa. Ako je vyššie uvedené, existujú mnohé zlúčeniny, najmä sulfónamidy potenciálnymi antagonistami endotelínu a sú teda ideálnymi klinickými kandidátmi. Na klinické použitie sú vhodné prostriedky na rôzne cesty užívania.

Doterajšie spôsoby prípravy takýchto sulfónamidov sú spojené s istými problémami. Napríklad je známe, že niektoré stupne syntetickej prípravy vedú k dimerizácii medziproduktov s následným poklesom výťažku a čistoty. Po druhé, vzhľadom na to, že zlúčeniny sú hydrofóbne, je čistenie obtiažne a vyžaduje zvyčajne použitie nepraktickej chromatografie HPLC alebo stĺpcovej chromatografie. Nakoniec doterajšie spôsoby sú obmedzené na produkciu nehydrofóbneho sulfónamidu,

pričom takýto sulfónamid je ťažké spracovávať na farmaceutické prostriedky na vodnej báze. Snaha previesť voľné sulfónamidy na užitočné soli alkalických kovov pomocou hydroxidov kovov alebo metoxidov môžu viesť k rozkladu zlúčeniny.

Preto je úlohou tohto vynálezu poskytnúť formulácie zlúčenín, ktoré majú schopnosť modulovať biologickú aktivitu jedného alebo niekoľkých endotelínových peptidov. Vynález sa tiež týka prostriedkov, ktoré obsahujú ako účinnú látku zlúčeninu sulfónamidov podľa vynálezu, ktoré sa používajú ako špecifický endotelínový antagonista. Vynález sa tiež týka prostriedkov, ktoré obsahujú ako účinnú látku sulfónamidy podľa vynálezu, ktoré vykazujú interakciu alebo inhibujú interakciu endotelínových peptidov s ET_A alebo ET_B receptormi. Takéto prostriedky sú vhodnými terapeutickými činidlami na ošetrovanie chorých a porúch súvisiacich s endotelínom.

Podstata vynálezu

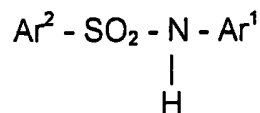
Vynález sa týka derivátov sulfónamidu, spôsobu ich prípravy, farmaceutických prostriedkov, ktoré tieto deriváty obsahujú a použitia derivátov sulfónamidu. Deriváty sulfónamidu podľa vynálezu sú užitočné ako endotelínové receptorové antagonista. Význam majú farmaceuticky vhodné deriváty, vrátane solí, esterov, kyselín a zásad, solvátov, hydrátov a prodrog sulfónamidov. Vynález sa týka najmä derivátov neutrálnych sulfónamidových zlúčenín, s ktorými sa pripravujú prostriedky s nečakane vyššou stabilitou, ako majú prostriedky obsahujúce zodpovedajúce neutrálne zlúčeniny. Výhodné sú soli, najmä soli s alkalickými kovmi a predovšetkým sodné soli, vrátane solí pripravených zo sodných zlúčenín, vrátane, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, hydrogenuhličitanu sodného, pričom výsledným produktom je sodná soľ a dinátriumhydrogenfosfát, pričom výsledným produktom je nátriumhydrogenfosfátová soľ. Najvýhodnejšia je sodná soľ ktorejkoľvek zo zlúčenín.

Deriváty solí zahŕňajú, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, soli alkalických kovov a kovov alkalických zemín, vrátane, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, soli sodných, draselných, lítnych, vápenatých a horečnatých; soli prechodných kovov, napríklad zinku, medi, zlata a striebra a soli iných kovov, napríklad hliníka; kationové a polykationové protiónové soli, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, amóniové a substituované amóniové soli a organické

amínové soli, ako sú hydroxyalkylamíny a alkylamíny; soli minerálnych kyselín, napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, hydrochloridy a sulfáty; soli organických kyselín napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, acetáty, laktáty, maláty, tartráty, citráty, askorbáty, sukcináty, butyráty, valeráty a fumaráty. Podľa vynálezu prichádzajú do úvahy aj zodpovedajúce estery akejkoľvek vyššie uvedenej kyseliny.

Ako vhodné soli sa uvádzajú soli acetátov vrátane trifluóracetátu, N,N'-dibenzyletyléndiamínu, chlórprokaínu, cholínu, amoniaku, dietanolamínu a iných hydroxyalkylamínov, etyléndiamínu, N-metylglukamínu, prokaínu, N-benzylfenetylamínu, 1-para-chlórbenzyl-2-pyrolidín-1'-ylmetylbenzimidazolu, dietylamínu a iných alkylamínov, piperazínu, tris(hydroxymetyl)aminometánu, hliníka, vápnika, lítia, horčíka, draslíka, natriumhydrogenfosfátu, dinátriumfosfátu, sodíka, zinku, bária, zlata, striebra a bizmutu. Soly alkalických kovov, najmä sodné soli, sú vhodné.

Sulfónamidy, z ktorých sa pripravujú deriváty, najmä soli a predovšetkým sodné soli, majú všeobecný vzorec I



Tieto sulfónamidy sú opísané napríklad v amerických patentových spisoch číslo 5 464 853, 5 594 021, 5 591 761, 5 571 821, 5 514 691, 5 464 853, v súčasnosti podávanej prihláške vynálezu US 08/721183 a v medzinárodnej PCT prihláške vynálezu WO 96/31492 a WO 97/27979.

Pre určité vyhotovenie sa volia soli sulfónamidov s výnimkou sodnej soli 4-chlór-3-metyl-5-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]-dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)-izoxazolu; sodnej soli N²-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu; sodnej soli N²-(3-acetyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu; alebo sodnej soli N²-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu.

Do úvahy prichádzajú zvláštne sulfónamidy všeobecného vzorca I, kde znamená Ar¹ substituovanú alebo nesubstituovanú alkylovú skupinu alebo päťčlenný alebo šesťčlenný substituovaný alebo nesubstituovaný aromatický alebo heteroaromatický

izochinolylovú, pyrolylovú, benzofurylovú, pyridinylovú, tianaftylovú, indolylovú, alkylovú a alkenylovú. Polohy, uvedené pre substituenty vrátane sulfónamidových skupín sa môžu meniť. Napríklad sú zahrnuté zlúčeniny, ktoré zahŕňajú tiofén-3-sulfónamidy a tiofén-2-sulfónamidy.

Sulfónamidy sú substituované alebo nesubstituované monocyklické alebo polycyklické aromatické alebo heteroaromatické sulfónamidy, ako sú benzénsulfónamidy, naftalénsulfónamidy a tiofénsulfónamidy. Výhodné sú najmä sulfónamidy N-izoxazolylsulfónamidy. Ďalej sú takými výhodnými sulfónamidmi sulfónamidy všeobecného vzorca I, kde Ar^2 znamená heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje jeden alebo niekoľko kruhov alebo kondenzované kruhy, spravidla dva alebo tri kruhy a jeden alebo dva heteroatómy v kruhu alebo kruhoch.

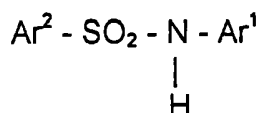
V prípade výhodných sulfónamidových derivátov, najmä v prípade sodných solí, znamená Ar^2 skupiny tienylovú, furylovú, pyrolylovú alebo skupinu benzofurylovú, tianaftylovú alebo indolylovú, ktorá je derivátom alebo analógom, ako je opísané ďalej, skupiny tienylovej, furylovej, pyrolylovej alebo 4-bifenylovej, a Ar^1 znamená výhodne N-(5-izoxazolyl)ovú alebo N-(3-izoxazolyl)ovú skupinu. Významné sú predovšetkým soli, najmä sodné soli, vrátane sodnej soli zlúčenín všeobecného vzorca I, kde Ar^2 znamená fenylacetylovou skupinou substituovanú skupinu tienylovú, furylovú alebo pyrolylovú. Z uvedených solí sú výhodné najmä sodné soli zlúčenín všeobecného vzorca I, kde Ar^2 znamená skupinu tienylovú, furylovú alebo pyrolylovú, najmä kde Ar^2 znamená skupinu substituovanú fenylacetylovou skupinou a Ar^1 izoxazolylovú skupinu.

Podľa určitých uskutočnení sú výhodnými soľami sodná soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu, sodná soľ N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl-sulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu, sodná soľ N^2 -(3-acetyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu a sodná soľ N^2 -(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl-sulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu.

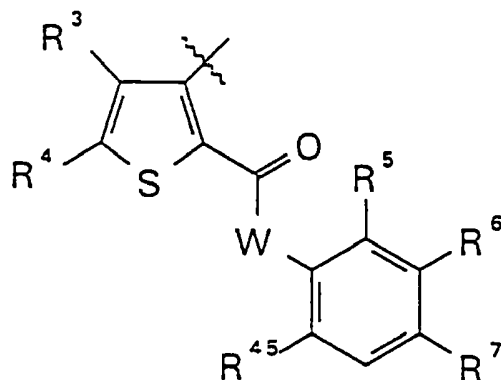
Ako výhodnejšie sulfónamidové soli sa uvádza sodná soľ N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamidu, označovaná tu aj ako sodná soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]-dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu.

Sulfónamidy

Vynález sa týka derivátov sulfónamidu tu opisovaných a prostriedkov, ktoré ich obsahujú. Deriváty sulfónamidu sú aktívne ako endotelínové receptorové antagonisty a vykazujú zvýšenú znášateľnosť v porovnaní so sulfónamidmi, známymi zo stavu techniky. Výhodné sú sulfónamidy všeobecného vzorca



kde Ar^1 znamená izoxazolylovú skupinu a AR^2 skupinu všeobecného vzorca



alebo ich farmaceuticky vhodné deriváty vrátane solí s alkalickým kovom, najmä sodné soli,

kde znamená

R^3 a R^4 od seba nezávisle atóm vodíka, halogénu, kyanoskupinu, kyanoalkylovú skupinu, skupinu $\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, skupinu alkylovú, alkenylovú, cykloalkylovú alebo arylovú skupinu alebo spolu tvoria alkylénovú skupinu;

W atóm kyslíku, iminoskupinu alebo metylénovú skupinu,

R^5 , R^6 a R^7 od seba nezávisle skupinu zo súboru (i) alebo (ii), pričom aspoň jeden symbol R^5 , R^6 a R^7 musí znamenať atóm vodíka:

(i) R^6 znamená atóm vodíka, nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, nesubstituovanú alkoxykupinu, skupinu $\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, karbamoyloxyskupinu alebo alkoxykarbonyloxyskupinu a

R^5 a R^7 od seba nezávisle atóm vodíka, nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, karbamoyloxyskupinu alebo alkoxykarbonyloxyskupinu,

(ii) ak aspoň jeden symbol R^3 a R^4 neznamená atóm vodíka, môže ktorýkoľvek z nich vytvárať alkyléndioxyskupinu a druhý znamenať skupinu zo súboru skupín (i),

R^{45} znamená skupinu alkylovú, $C(O)R^{41}$, $(CH_2)_xOH$ a $CH(OH)(CH_2)_xCH_3$, kde znamená x 0 až 6, $S(O)_nR^{41}$, kde znamená n 0 až 2 a $C(=NR^{43})R^{41}$,

R^{41} znamená skupinu alkylovú, arylovú, heteroarylovú, aralkylovú, heteroaralkylovú, cykloalkylovú, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, arylaminoskupinu, diarylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, arylsulfonylaminoskupinu, alkylsulfonylalkylaminoskupinu, alkylsulfonylarylaminoskupinu, arylsulfonylalkylaminoskupinu alebo arylsulfonylarylaminoskupinu a

R^{43} znamená skupinu hydroxylovú, alkoxykupinu, skupinu alkylovú alebo arylovú, pričom skupiny

R^{41} a R^{43} sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami zo súboru skupín Y, zahŕňajúcich alkoxykupinu, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu karboxylovú, alkoxykarbonylovú, aryloxykarbonylovú a hydroxyskupinu s podmienkou, že zlúčeninou nie je

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid, alebo
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid.

Podľa iného uskutočnenia sú sulfónamidy volené s ďalšou podmienkou, že zlúčeninou nie je

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

- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid alebo
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid.

Sulfónamidy podľa vynálezu sú teda 2-acyl-3-tiofénsulfónamidy. Zodpovedajúce 3-acyl-2-tiofénsulfónamidy vynález tiež zahŕňa.

Prostriedky na báze sulfónamidov a sulfónamidových solí

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú sulfónamidy podľa vynálezu pôsobiacich ako endotelínové antagonisty, na podávanie cicavcom vrátane ľudí. Ide najmä o prostriedky na podávanie parenterálne vrátane intramuskulárneho, intravenózneho a subkutánneho podávania, na podávanie orálne, transdermálne a na iné vhodné spôsoby podávania. Farmaceutické prostriedky uvoľňujú účinné množstvo zlúčenín podľa vynálezu.

Vynález sa týka prostriedkov obsahujúcich farmaceuticky vhodné deriváty, vrátane solí, esterov, kyselín a zásad, solvátov a hydrátov a prodrog sulfónamidov. Predovšetkým sa vynález týka derivátov neutrálnych sulfónamidov, ktoré poskytujú farmaceutické prostriedky s väčšou stabilitou ako prostriedky obsahujúce zodpovedajúce neutrálne zlúčeniny. Výhodné sú soli, najmä soli s alkalickými kovmi a výhodnejšie sodné soli, vrátane solí, pripravených zo sodných zlúčenín vrátane, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, hydrogenuhličitanu sodného, pričom výsledným produktom je sodná soľ a dináriumhydrogenfosfát, pričom výsledným produktom je natriumhydrogenfosfátová soľ. Najvýhodnejšia je sodná soľ akejkoľvek zo zlúčenín.

Farmaceutickými prostriedkami sú prostriedky vhodné na podávanie akýmkoľvek žiadaným spôsobom, pričom tieto prostriedky zahŕňajú roztoky, suspenzie, emulzie, tablety, dispergovateľné tablety, pilulky, kapsule, prášky, suché prášky na inhalovanie, prostriedky s trvalým uvoľňovaním účinnej látky, aerosóly na nazálne podávanie a na podávanie dýchacími cestami, náplasti na transdermálne podávanie a prostriedky na obdobné podávanie. Prostriedky môžu byť vhodné na podávanie orálne, parenterálne injekčné, subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne

v podobe vstrekovateľných vodných alebo olejových roztokov alebo emulzií, na transdermálne podávanie a na podávanie inými spôsobmi.

Lyofilizované prášky sulfónamidových derivátov, spôsoby ich prípravy a prostriedky, ktoré ich obsahujú a sú rekonštruovateľné, vynález tiež zahŕňa. Liekovky, ampulky a striekačky a vhodné nádoby na prášky vynález tiež zahŕňa.

Najvýhodnejšie prostriedky obsahujú zlúčeniny, ktoré sú ET_A selektívne, to znamená, že vzájomne pôsobia s ET_A receptormi pri podstatne nižších koncentráciách (pri IC_{50} menej ako 10 krát nižšie a výhodne 100 krát nižšie) ako vzájomne pôsobia s ET_B receptormi. Výhodné sú najmä zlúčeniny, ktoré vzájomne pôsobia s ET_A receptormi pri IC_{50} v množstve menšom ako $10 \mu M$, výhodne nižším ako $1 \mu M$ a predovšetkým nižším ako $0,1 \mu M$, zatiaľ čo vzájomne pôsobia s ET_B receptormi pri IC_{50} v koncentrácii väčšej ako $10 \mu M$ alebo sú výhodné zlúčeniny, ktoré vzájomne pôsobia s ET_B receptormi pri IC_{50} v množstve nižšom ako $0,1 \mu M$, zatiaľ čo vzájomne pôsobia s ET_A receptormi pri IC_{50} v koncentrácii väčšej ako $10 \mu M$.

Výhodné farmaceutické prostriedky tiež zahŕňajú zlúčeniny, ktoré sú ET_B selektívne receptory alebo sa viažu na ET_B receptory s IC_{50} menším ako približne $1 \mu M$. ET_B selektívne zlúčeniny vzájomne pôsobia s ET_B receptormi v IC_{50} koncentráciách najmenej 10 krát nižších ako sú koncentrácie, pri ktorých vzájomne pôsobia s ET_A receptormi.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sú podávané zvolenou cestou a obsahujú farmaceuticky vhodné soli vyššie uvedených zlúčenín. Farmaceutické prostriedky uvoľňujú množstvo účinnej látky na ošetrovanie vysokého krvného tlaku, mŕtvice, kardiovaskulárnych chorôb, chorôb srdca vrátane infarktu myokardu, pulmonárnej hypertenzie, erythropoetínom sprostredkovanej hypertenzie, chorôb dýchacieho ústrojenstva, zápalov, vrátane astmy, bronchokonstrikcie, oftalmologických chorôb vrátane glaukómov a neprimeranej obličkovej perfúzie, chorôb žalúdka a čriev, zlyhanie obličiek, endotoxínového šoku, menštruačných problémov, pôrodných stavov, rán anafylaktického šoku, hemoragického šoku a iných chorôb, na ktorých sa podieľajú endotelínom sprostredkované odozvy a stavy alebo ktoré zahŕňajú vazokonstrikciu alebo symptómy ktoré sa môžu zmiernovať podávaním endotelínových antagonistov alebo agonistov.

Podľa jedného uskutočnenia vynálezu sú farmaceutickými prostriedkami kapsule alebo tabletky obsahujúce sodnú soľ sulfónamidov podľa vynálezu. Výhodnými sú farmaceutické prostriedky, ktoré uvoľňujú účinné množstvo na ošetrovanie hypertenzie a zlyhania obličiek. Účinné množstvo a koncentrácia sú účinné pri zmierňovaní akýchkoľvek symptómov akýchkoľvek porúch.

Podľa výhodnejšieho uskutočnenia vynálezu sú farmaceutické prostriedky v pevnej dávkovacej forme alebo vo forme gélov, predovšetkým vo forme kapsúl alebo tabliet. Podľa výhodnejšieho uskutočnenia vynálezu sú farmaceutickými prostriedkami kapsule obsahujúce účinné množstvá, spravidla hmotnostne 10 až 100 %, výhodne 50 až 95 % a výhodnejšie 75 až 85 % a najvýhodnejšie 80 až 85 % natriumhydrogenfosfátovej alebo sodnej soli, výhodne sodnej soli aspoň jedného derivátu sulfónamidu všeobecného vzorca I. Také prostriedky obsahujú hmotnostne približne 0 až 25 % a výhodne 8 až 15 % rozpúšťadla alebo spojiva, ako je napríklad laktóza alebo mikrokryštalická celulóza; približne 0 až 10 %, výhodne približne 3 až 7 % rozptyľového činidla, ako je modifikovaný škrob alebo celulózový polymér, najmä priečne zosietená karboxymetylcelulóza, napríklad natriumkroskarmelóza (natriumkroskarmelóza NF je obchodným produktom obchodného názvu AC-DI-SOL, spoločnosti FMC Corporation, Philadelphia, PA) alebo natriumglykolát škrobu; a 0 až 5 %, výhodne 0,1 až 2 % mazadla, ako je stearát sodný, mastenec a stearát horečnatý. Dezintegračné činidlo, napríklad natriumkroskarmelóza alebo natriumglykolát škrobu spôsobujú rýchly rozpad celulózovej matrice pre bezprostredné uvoľnenie účinnej látky po rozpustení povlakového polyméru. Vo všetkých uskutočneniach sa presné množstvo účinnej látky a pomocných činidiel môže stanovovať experimentálne a závisí na ceste podania a na ošetrovanom stave. Ako pevné formy podávania prichádzajú podľa vynálezu do úvahy aj tabletky.

Výhodné prostriedky sa pripravujú zo sterilných lyofilizovaných práškov obsahujúcich sodnú soľ sulfónamidu. Vynález sa tiež týka takýchto lyofilizovaných práškov a spôsobov ich prípravy.

Podľa jedného prevedenia majú prostriedky podobu lyofilizovaných pevných látok obsahujúcich aspoň jednu natriumhydrogenfosfátovú alebo sodnú, výhodne sodnú soľ aspoň jedného derivátu sulfónamidu všeobecného vzorca I, pričom obsahujú aj jednu alebo niekoľko nasledujúcich látok:

pufor, napríklad natrium alebo kaliumfosfát alebo citrát, solubilizačné činidlo, napríklad polyetylén glykol-8-kaprylokaprínové glyceridy (napríklad LABRASOL, obchodný produkt spoločnosti Gattefosse SA., Francúzsko), dimetylsulfoxid (DMSO), bis(trimetylsilyl)acetamid, etanol, propylén glykol (PG) alebo polyvinylpyrolidón (PVP) a cukor alebo iný uhl'ohydrát, ako je sorbitol alebo dextróza (spravidla v hmotnostnom množstve približne 1 až 20 %, výhodne približne 5 až 15 % a predovšetkým približne 5 až 10 %).

Na podávanie sa lyofilizovaný prášok mieša (spravidla na získanie jednotlivej dávky alebo prostriedku predstavujúceho veľa dávok, v množstve 100 až 500 mg, výhodne 250 mg) s vhodným nosičom, ako je fosfátom pufrovaná soľanka.

Ako iné výhodné vyhotovenia prostriedkov na parenterálne podávanie sa uvádzajú prostriedky obsahujúce aspoň jednu natriumhydrogenfosfátovú alebo sodnú soľ, výhodne sodnú soľ aspoň jedného derivátu sulfónamidu všeobecného vzorca I; pufor, napríklad natriumfosfát alebo kaliumfosfát alebo natriumcitrát alebo kaliumcitrát; a cukor ako sorbitol alebo dextróza. Podľa výhodného uskutočnenia, tu podrobne opísaného, obsahujú prostriedky aspoň jednu sodnú soľ alebo aspoň jeden derivát sulfónamidu všeobecného vzorca I, natriumfosfátový pufor a dextrózu. Dextróza sa môže pridávať v podobe sterilného dextrózového roztoku, ktorý je ľahko dostupným obchodným produktom, ako je pracovníkom v odbore známe.

Spôsoby použitia

Spôsoby použitia prostriedkov podľa vynálezu na upravovanie vzájomného pôsobenia endotelínového peptidu s receptormi ET_A a/alebo ET_B vynález zahŕňa. Pri týchto spôsoboch sa uvádzajú do vzájomného styku receptory s aspoň jednou farmaceuticky vhodnou soľou sulfónamidu, výhodne so sodnou soľou sulfónamidu pred uvedením do styku, súčasne s uvedením do styku alebo po uvedení do styku receptorov s endotelínovým peptidom.

Spôsob inhibície viazania endotelínového peptidu na endotelínový receptor vynález zahŕňa. Pri týchto spôsoboch sa uvádza do vzájomného styku receptor s aspoň jedným prostriedkom farmaceuticky vhodnej soli sulfónamidu, pred uvedením do styku, súčasne s uvedením do styku alebo po uvedení do styku receptorov s endotelínovým peptidom.

Spôsoby ošetrovania porúch spôsobených endotelínom zahŕňajú, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, vysoký krvný tlak, astma, šok, očné hypertenziu, glaukóm, neprimeranú obličkovú perfúziu a iné stavy, ktoré sú akýmkoľvek spôsobom sprostredkované endotelínovým peptidom alebo ošetrovanie porúch, ktoré zahŕňajú vazokonstrikciu alebo symptómy ktoré sa môžu zmierňovať podávaním endotelínových antagonistov alebo agonistov.

Spôsoby sa týkajú najmä ošetrovania endotelínom sprostredkovaných porúch podávaním účinných množstiev prostriedkov farmaceuticky vhodných solí sulfónamidov, ich prodrog alebo vhodných derivátov sulfónamidov. Spôsoby sa týkajú najmä ošetrovania endotelínom sprostredkovaných porúch, ako je vysoký krvný tlak, kardiovaskulárne choroby, choroba srdca vrátane infarktu myokardu, pulmonárnej hypertenzie, erythropoetínom sprostredkovaná hypertenzia, choroby dýchacieho ústrojenstva, zápaly, vrátane astmy, bronchokonstrikcie, oftalmologické choroby, choroby žalúdka a čriev, zlyhanie obličiek, endotoxínový šok, poruchy menštruácie, pôrodné stavy, rany, anafylaktický šok, hemoragický šok a iné choroby, na ktorých sa podieľajú endotelínom sprostredkované fyziologické odozvy, pri ktorých sa podáva účinné množstvo aspoň jedného prostriedku obsahujúceho farmaceuticky vhodnú soľ sulfónamidu podľa vynálezu vo farmaceuticky vhodnom nosiči. Výhodné je ošetrovanie vysokého krvného tlaku a zlyhanie obličiek.

Podľa výhodnejších spôsobov ošetrovania sa podávajú prostriedky obsahujúce zlúčeninu, ktorá inhibuje vzájomné pôsobenie endotelínu-1 s ET_A receptormi s IC_{50} v množstve nižšom ako $10 \mu M$, výhodne nižšom ako $5 \mu M$, výhodnejšie nižšom ako $1 \mu M$, predovšetkým nižšom ako $0,1 \mu M$ a najlepšie nižšom ako $0,05 \mu M$. Inými výhodnými sú spôsoby, pri ktorých sa podávajú prostriedky obsahujúce farmaceuticky vhodné soli aspoň jednej zlúčeniny, ktorá je ET_A selektívna alebo farmaceuticky vhodné soli aspoň jednej zlúčeniny, ktoré sú ET_B selektívne. Spôsoby, pri ktorých sa podávajú zlúčeniny, ktoré sú ET_A selektívne, sú vhodné na ošetrovanie porúch, ako je vysoký krvný tlak a spôsoby, pri ktorých sa podávajú zlúčeniny, ktoré sú ET_B selektívne, sú vhodné na ošetrovanie porúch, ako je astma, ktoré vyžadujú bronchodilatáciu.

Pri takýchto spôsoboch sa podáva účinné množstvo prostriedku obsahujúceho terapeuticky účinné množstvo farmaceuticky vhodnej soli zlúčeniny podľa vynálezu, formulovanej na orálne, intravenózne, lokálne alebo topické podávanie osobám,

ktoré majú symptómy jednej alebo niekoľkých chorôb a porúch, ako sú vysoký krvný tlak, kardiovaskulárne choroby, choroby srdca vrátane infarktu myokardu, choroby dýchacieho ústrojenstva vrátane astmy, zápal, oftalmologické choroby, choroby žalúdka a čriev, zlyhanie obličiek, obličková vazokonstrikcia sprostredkovaná činidlami potlačujúcimi imunitu, erytropoetínom sprostredkovaná vazokonstrikcia, endotoxínový šok, anafylaktický šok, hemoragický šok, pulmonárna hypertenzia a iné choroby, pri ktorých sa podieľajú endotelínom sprostredkované fyziologické odozvy. Podáva sa množstvo účinné na zníženie alebo na úplnú elimináciu jedného alebo niekoľkých symptómov uvedených porúch.

Vynález sa tiež týka spôsobov identifikácie a izolácie endotelínových receptorových subtypov. Týka sa najmä spôsobu detekcie, rozlíšenia a izolácie endotelínových receptorov s použitím zlúčenín podľa vynálezu. Týka sa najmä spôsobu detekcie, rozlíšenia a izolácie endotelínových receptorov s použitím derivátov sulfónamidu.

Okrem toho sa vynález týka spôsobov identifikácie zlúčenín, ktoré sú vhodné na ošetrovanie istých chorôb na základe ich preferenčnej afinity na určitý endotelínový receptorový subtyp.

Vynález zahŕňa výrobky, ktoré obsahujú obalový materiál, prostriedok podľa vynálezu, ktorý je účinný na zmiernenie symptómov porúch sprostredkovaných endotelínom, antagonizujúcich pôsobenie endotelínu alebo inhibíciu viazania endotelínového peptidu na ET receptor, pričom prostriedok, obsiahnutý v obalovom materiáli, zahrňuje zlúčeninu, ktorá má IC_{50} nižšie ako približne 10 μ M a etiketa uvádza, že prostriedok sa používa na antagonizovanie vplyvov endotelínu, na ošetrovanie porúch sprostredkovaných endotelínom alebo na inhibíciu viazania endotelínového peptidu na ET receptor.

Spôsob prípravy

Vynález sa týka aj prípravy solí s alkalickým kovom hydrofóbneho voľného sulfónamidu. Tento spôsob zahŕňa rozpúšťanie voľného sulfónamidu v organickom rozpúšťadle, prepláchnutí rozpúšťaného voľného sulfónamidu nasýteným roztokom soli alkalického kovu a izoláciu soli alkalického kovu sulfónamidu z organickej fázy. Ako výhodné rozpúšťadlo pre tento spôsob sa uvádza etylacetát alebo

tetrahydrofurán. Výhodnými alkalickými kovmi sú sodík, draslík, vápnik a horčík, pričom najvýhodnejší je sodík. Podľa výhodného uskutočnenia sa používa nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného alebo uhličitanu sodného ako roztoku alkalického kovu. Najvýhodnejším je hydrogenuhličitan sodný.

Izolácia výhodne zahŕňa vysušenie roztoku soli v organickom rozpúšťadle, koncentráciu roztoku soli, kryštalizáciu soli v jednom alebo v niekoľkých organických rozpúšťadlách nemiešateľných s vodou a odfiltrovanie sulfónamidovej soli. Výhodnými rozpúšťadlami, nemiešateľnými s vodou, sú dichlórmetán a éter. Po izolácii sulfónamidovej soli môže spôsob zahŕňať ešte čistenie soli.

Spôsob je vhodný najmä na výrobu sodnej soli 4-chlór-3-metyl-5-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu, sodnej soli N²-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu, sodnej soli N²-(3-acetyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu a sodnej soli N²-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)sulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu.

Výhodnými sú soli sulfónamidov s alkalickými kovmi, najmä soli, pripravené spôsobom podľa vynálezu. Ako výhodná sulfónamidová soľ sa uvádza sodná soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu.

Definície

Pokiaľ nie je uvedené inak, všetky technické a vedecké výrazy sa tu používajú zvyčajným spôsobom, ktorému pracovníci v odbore rozumejú. Pre ďalšie poučenie sa poukazuje na patentovú a ďalšiu literatúru.

Tu používaný výraz endotelínové peptidy zahŕňa peptidy, ktoré majú v podstate aminokyselinovú sekvenciu endotelínu-1, endotelínu-2 alebo endotelínu-3 a ktoré pôsobia ako potentné endogénne vazokonstriktorové peptidy.

Tu používaný výraz endotelínom sprostredkovaný stav, sa myslí stav, ktorý je spôsobovaný abnormálnou endotelínovou aktivitou alebo pri ktorom zlúčeniny, ktoré inhibujú endotelínovú aktivitu majú terapeutické použitie. Také choroby zahŕňujú napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, vysoký krvný tlak, kardiovaskulárne choroby, astmu, zápal, oftalmologické choroby, menštruačné

poruchy, pôrodné stavy, choroby žalúdka a čriev, zlyhanie obličiek, pulmonárnu hypertenziu, endotoxínový šok a hemoragický šok. Stavy sprostredkované endotelínom zahŕňajú také stavy, ktoré sú spôsobované terapiou činidlami, ako je erythropoetín a činidlá znižujúce imunitu, ktorá zvyšuje hladinu endotelínu.

Tu používaným výrazom účinné množstvo zlúčeniny na ošetrovanie istej choroby sa myslí množstvo, ktoré je dostatočné na zmiernovanie alebo na nejaké znižovanie symptómov spojených s chorobu. Také množstvá sa môžu podávať ako jedna dávka alebo podľa režimu, ktorý je účinný. Množstvo môže ošetrovať chorobu ale spravidla sa podáva na zmiernovanie symptómov choroby. Spravidla je potrebné opakované podávanie na dosiahnutie žiadaného zmiernenia symptómov.

Tu používaným výrazom endotelínový agonista sa myslí zlúčenina, ktorá potenciuje alebo vykazuje biologickú aktivitu spojenú alebo inherentnú pre endotelínový peptid.

Tu používaným výrazom endotelínový antagonista sa myslí droga alebo protilátka, ktorá inhibuje endotelínom stimulovanú vazokonstrikciu a kontrakciu a iné fyziologické odozvy sprostredkované endotelínom. Antagonista môže pôsobiť tým, že bráni vzájomnému pôsobeniu endotelínu s receptorom špecifickým pre endotelín alebo bráni fyziologickej odozve na bioaktivitu endotelínového izopeptidu, ako je vazokonstrikcia. Endotelínový antagonista teda bráni endotelínom stimulovanej vazokonstrikcii alebo inej odozve alebo bráni vzájomnému pôsobeniu endotelínu s receptorom špecifickým pre endotelín, ako sú receptory ET_A, ako je možné doložiť testami známymi pre pracovníkov v odbore.

Účinnosť potenciálnych agonistov a antagonistov sa môže posudzovať známymi spôsobmi pre pracovníkov v odbore. Napríklad sa môže endotelínová agonistová aktivita identifikovať podľa schopnosti stimulovať vazokonstrikciu izolovanej krysej hrudnej aorty alebo vrátnicových cievnych kruhových segmentov (Borges a kol., „Tissue selectivity of endothelin“, Eur. J. Pharmacol. 165, str. 223 až 230, 1989). Endotelínová antagonistová aktivita sa môže posudzovať podľa schopnosti narušovať endotelínom navodenú vazokonstrikciu. Príklady takých testov sú v časti praktických príkladov uskutočnenia vynálezu. Ako je vyššie uvedené, výhodné IC₅₀ koncentrácie sa stanovujú so zreteľom na testy, pri ktorých sa testovaná zlúčenina inkubuje s bunkami nesúcimi ET receptor pri teplote 4 °C. Identifikujú sa hodnoty pre testy, pri ktorých sa inkubačný stupeň vykonáva pri menej výhodných teplotách 24

°C. Na účely porovnania sú tieto koncentrácie niekedy vyššie ako koncentrácie stanovené pri teplote 4 °C.

Tu používaný výraz biologická aktivita alebo bioaktivita endotelínu zahŕňa akúkoľvek aktivitu navodenú, potenciovanú alebo ovplyvňovanú endotelínom *in vivo*. Zahŕňa aj schopnosť viazať sa na isté receptory a navodzovať funkčnú odozvu, ako je vazokonstrikcia. Môže sa stanovovať pri testoch *in vivo* alebo *in vitro*, ktoré sú opísané v príkladovej časti. Príslušné aktivity zahŕňajú, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, vazokonstrikciu, vazorelaxáciu a bronchodilatáciu. Napríklad sa zdá, že ET_B receptory sú expresované vo vaskulárnych endotelových bunkách a môžu sprostredkovať vazodilatáciu a iné takéto odozvy; zatiaľ čo ET_A receptory, ktoré sú endotelín-1 špecifické, sú v hladkom svalstve a sú viazané na vazokonstrikciu. Akékoľvek testy, známe pracovníkom v odbore, na meranie alebo na zistenie takejto aktivity, sa môžu používať na posudzovanie takejto aktivity (napríklad Spokes a kol., J. Cardiovas., Pharmacol. 13 (Suppl. 5), str. S191 až S192, 1989; Spinella a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, str. 7443 až 7446, 1991; Cardell a kol., Neurochem. Int. 18, str. 571 až 574, 1991; a príklady uskutočnenia vynálezu).

Tu používaný výraz biologická dostupnosť sa týka rýchlosti a miery absorpcie. Spôsoby stanovenia biologickej dostupnosti sú pracovníkom v odbore dobre známe. Napríklad biologická dostupnosť akejkoľvek opisovanej zlúčeniny sa môže stanoviť empiricky podaním zlúčeniny živočíchovi, následným odoberaním vzoriek krvi počas istej doby a meraním koncentrácie zlúčeniny v krvi. Počas *in vivo* ($t_{1/2}$) sa definuje ako čas, za ktorý sa koncentrácia zlúčeniny v krvi zníži na polovicu. Stanovenie plochy pod krivkou pre intravenózne podávanie sa môže použiť na zistenie plochy pod krivkou na orálne podávanie, čím sa získajú hodnoty biologickej dostupnosti (napríklad Milo Gibal, Biopharmaceutics and Pharmacology, 4. vydanie, Lea a Sediger, 1991).

Tu používaný výraz účinnosť sa vzťahuje na maximálne pôsobenie, ktorého je možné dosiahnuť použitím zlúčeniny. Spôsoby stanovenia účinnosti sú pracovníkom v odbore dobre známe. Napríklad sa môže stanoviť vlastnosťami zlúčeniny a jej systémom receptor - efektor a reflektuje sa hladinou krivky koncentrácie - pôsobenie. Účinnosť *in vivo* sa týka účinnosti stanovenej na modeloch zvierat. Napríklad *in vivo* účinnosť opisovaných zlúčenín sa môže stanoviť podľa zlepšenia hypoxií navodenej pulmonárnej hypertenzie u krýs. V tejto súvislosti sa účinnosť *in vivo* týka schopnosti

zlúčeniny vrátiť zvýšený pulmonárny arteriálny tlak na normálnu hodnotu (napríklad DiCario a kol., Am. J. Physiol, 269, str. L690 až L697, 1995).

Tu používaný výraz IC_{50} sa týka množstva, koncentrácie alebo dávky istej testovanej zlúčeniny, ktorá umožňuje 50 % inhibíciu maximálnej odozvy, ako je viazanie endotelínu na tkanivové receptory v teste merania takejto odozvy.

Tu používaný výraz EC_{50} sa týka množstva, koncentrácie alebo dávky istej testovanej zlúčeniny, vyvíjajúcej odozvu závislú na dávke pri 50 % maximálnej expresie istej odozvy, ktorá je navodená, vyvolaná alebo potenciovaná istou testovanou zlúčeninou.

Tu používaný výraz sulfónamid, ktorý je ET_A selektívny, sa myslí sulfónamid, ktorý vykazuje IC_{50} aspoň približne 10 krát nižší so zreteľom na ET_A receptory ako ET_B receptory.

Tu používaný výraz sulfónamid, ktorý je ET_B selektívny, sa myslí sulfónamid, ktorý vykazuje IC_{50} aspoň približne 10 krát nižší so zreteľom na ET_B receptory ako ET_A receptory.

Tu používaný výraz farmaceuticky vhodné soli, estery, hydráty, solváty alebo iné deriváty zlúčenín zahŕňa akékoľvek soli, estery alebo iné deriváty, ktoré môžu pracovníci v odbore pripravovať s použitím známych spôsobov na prípravu takých derivátov, pričom sa získajú zlúčeniny, ktoré sa môžu podávať zvieratám alebo ľuďom bez podstatnejšieho toxického pôsobenia a ktoré sú buď farmaceuticky účinné alebo sú prodrogami. Farmaceuticky vhodné soli zahŕňajú napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení soli alkalických kovov a kovov alkalických zemín vrátane, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, soli sodné, draselné, lítne, vápenaté a horečnaté; soli prechodných kovov, ako sú soli zinku, medi a hliníka; soli polykatiónových protiiónov, napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, amóniové a substituované amóniové soli a organické amínové soli, ako sú hydroxyalkylamínové a alkylamínové; soli minerálnych kyselín, napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, hydrochloridy a sulfáty, soli organických kyselín napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, acetáty, laktáty, maláty, tartráty, citráty, askorbáty, sukcináty, butyráty, valeráty a fumaráty. Do úvahy prichádzajú aj zodpovedajúce estery.

Výhodné farmaceutické soli zahŕňajú napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, soli N,N'-dibenzyletyléndiamínu, chlórprokaínu, cholínu, amoniaku,

dietanolamínu a iných hydroxyalkylamínov, etyléndiamínu, N-metylglukamínu, prokaínu, N-benzylfenetylamínu, 1-para-chlórbenzyl-2-pyrolidín-1'-ylmetylbenzimidazolu, dietylamínu a iných alkylamínov, piperazínu, tris(hydroxymetyl)aminometánu, hliníka, vápnika, lítia, horčíka, draslíka, natriumhydrogenfosfátu, dinatriumfosfátu, sodíka, zinku, bária, zlata, striebra a bizmutu. Sodné soli, najmä sodná soľ každej zlúčeniny je podľa vynálezu najvhodnejšia.

Tu používaným výrazom sodné soli sa myslia soli akejkoľvek sodnej zlúčeniny, v ktorých protiión zahŕňa Na^+ a môže zahŕňať ešte iné ióny, napríklad HPO_4^{2-} . Tu používaným výrazom sodná soľ (skôr ako sodné soli) sa myslí soľ, v ktorej je Na^+ protiiónom.

Tu používaným výrazom ošetrovanie sa myslí akýkoľvek spôsob, pri ktorom symptómy stavov, porúch alebo chorôb sú zmiernované alebo inak priaznivo menené. Ošetrovanie tiež zahŕňa akékoľvek farmaceutické použitie zlúčenín podľa vynálezu ako antikoncepčných činidiel.

Tu používaným výrazom zmiernenie symptómov istých porúch podávaním istého farmaceutického prostriedku podľa vynálezu sa myslí akékoľvek zmiernenie, či už trvalé alebo dočasné, zotrvalé alebo prechodné, ktoré sa môže priradiť alebo spájať s podávaním farmaceutického prostriedku podľa vynálezu.

Tu používaným výrazom v podstate čistý sa myslí dostatočne homogénny, bez ľahko zistiteľných nečistôt s použitím známych analytických spôsobov, ako je chromatografia v tenkej vrstve (TLC), gélová elektroforéza a vysoko účinná kvapalinová chromatografia (HPLC), ktoré používajú pracovníci v odbore na posúdenie takej čistoty alebo dostatočnej čistoty, takže ďalšie čistenie nevedie ku zistiteľnej zmene fyzikálnych alebo chemických vlastností ako sú enzymatická a biologická účinnosť zlúčenín podľa vynálezu. Spôsoby čistenia zlúčenín podľa vynálezu na získanie v podstate chemicky čistých zlúčenín sú pracovníkom v odbore známe. V podstate chemicky čisté zlúčeniny však môžu byť zmesou stereoizomérov. V takom prípade ďalšie čistenie môže zvyšovať špecifickú aktivitu zlúčenín.

Tu používaný výraz biologická účinnosť sa týka účinnosti *in vivo* zlúčenín podľa vynálezu alebo fyziologickej odozvy, ku ktorej dochádza po podaní *in vivo* zlúčeniny, farmaceutického prostriedku alebo zmesi podľa vynálezu. Biologická účinnosť tak

zahŕňa terapeutické pôsobenie a farmaceutickú účinnosť takýchto zlúčenín, prostriedkov alebo zmesí.

Tu používaným výrazom zvýšená stabilita prostriedku sa myslí, že je percento účinnej látky, obsiahnuté vo farmaceutickom prostriedku, stanovené pre pracovníkov v odbore známym spôsobom, ako je napríklad vysoko účinná kvapalinová chromatografia a plynová chromatografia, v danom časovom období po príprave prostriedku výrazne vyššie ako percentuálny obsah účinnej látky v inom prostriedku v rovnakom časovom období po príprave prostriedku. V tomto prípade má prostriedok skôr pripravený zvýšenú stabilitu so zreteľom na neskôr pripravený prostriedok.

Tu používaným výrazom prodroga sa myslí zlúčenina, ktorá sa po podaní *in vivo* metabolizuje alebo inak mení na biologicky, farmaceuticky alebo terapeuticky aktívnu formu zlúčeniny. Na výrobu prodrogy sa farmaceuticky účinná látka modifikuje tak, aby sa aktívna zlúčenina regenerovala metabolickými procesmi. Prodroga sa má konštruovať tak, aby menila charakteristiky metabolickej stability alebo transportu drogy, aby maskovala vedľajšie účinky alebo toxicitu, aby vylepšovala chuť drogy alebo aby menila iné charakteristiky alebo vlastnosti drogy. Pri dobrých znalostiach farmakodynamického procesu a metabolizmu drogy *in vivo*, môžu pracovníci v odbore, len čo poznajú farmaceuticky účinnú látku, konštruovať prodrogu zlúčeniny (napríklad Nogrady, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, str. 388 až 392, 1985). Napríklad sukcinylsulfatiazol je prodrogou 4-amino-N-(2-tiazoyl)benzénsulfónamidu (sulfatiazol), ktorá má zmenené transportné charakteristiky.

Tu používaný výraz kyselinový izoster znamená skupinu, ktorá je výrazne ionizovaná pri fyziologickej hodnote pH. Príklady vhodných kyselinových izosterov zahŕňajú sulfo, fosfeno, alkylsulfonylkarbamoyl, tetrazolyl, arylsulfonylkarbamoyl a heteroarylsulfonylkarbamoyl.

Tu používaným výrazom atóm halogénu alebo halo alebo halogenid sa myslí atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu.

Tu používaným výrazom pseudohalogenid sa myslí, že zlúčenina sa správa v podstate ako halogenid. Takéto zlúčeniny sa používajú rovnakým spôsobom a spracovávajú sa rovnakým spôsobom ako halogenidy (X, pričom X znamená atóm halogénu, ako chlóru alebo brómu). Pseudohalogenidy zahŕňajú napríklad, teda bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, kyanid, kyanát, tiokyanát, selenokyanát a azid.

Tu používaným výrazom halogénalkyl sa myslí nižšia alkylová skupina, v ktorej je aspoň jeden atóm vodíka nahradený atómom halogénu napríklad, teda bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, skupina chlórmetylóvá, trifluórmetylóvá a 1-chlór-2-fluórmetylóvá.

Tu používaným výrazom alkyl sa myslí alifatická uhl'ovodíková skupina s priamym alebo s rozvetveným reťazcom s 1 až 12 atómami uhlíka. Výhodnou alkylovou skupinou je nižšia alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka. Rozvetvením sa myslí, že jedna alebo niekoľko nižších alkylových skupín, napríklad skupina metylóvá, etylóvá alebo propylóvá, je viazaná na lineárny alkylový reťazec. Alkylové skupiny môžu byť nesubstituované alebo od seba nezávisle substituované jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho napríklad, teda bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, atóm halogénu, skupinu karboxylóvú, formylóvú, sulfoskupinu, sulfinoskupinu, karbamoylóvú skupinu, aminoskupinu a iminoskupinu. Ako príklady alkylových skupín sa uvádzajú skupina metylóvá, etylóvá a propylóvá.

Tu používaným výrazom nižší v súvislosti s alkylovou, alkenylóvou a alkynylóvou skupinou sa myslia skupiny obsahujúce približne 6 alebo menej atómov uhlíka. Výrazu sa používa aj v súvislosti s arylóvou alebo heteroarylóvou skupinou, ktorá obsahuje 6 alebo menej atómov uhlíka v kruhu. Výraz nižší alkyl, nižší alkenyl a nižší alkynyl znamená, že reťazec má menej ako približne 6 atómov uhlíka. Podľa výhodného uskutočnenia majú zlúčeniny podľa vynálezu alkylové, alkenylóvé alebo alkynylóvé podiely, ktoré sú nižšími alkylovým, nižšími alkenylóvymi a nižšími alkynylóvymi skupinami.

Tu použitým výrazom alkenyl sa myslí alifatická uhl'ovodíková skupina, majúca dvojitú väzbu medzi susediacimi uhlíkovými atómami, s priamym alebo s rozvetveným reťazcom s 2 až 10 atómami uhlíka. Výhodné alkenylóvé skupiny majú 2 až 4 atómy uhlíka. Rozvetvením sa myslí, že jedna alebo niekoľko nižších alkylových alebo alkenylóvých skupín je viazaných na lineárny alkenylóvý reťazec. Alkenylóvé skupiny môžu byť nesubstituované alebo od seba nezávisle substituované jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho napríklad, teda bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, atóm halogénu, skupinu karboxylóvú, formylóvú, sulfoskupinu, sulfinoskupinu, karbamoylóvú skupinu, aminoskupinu a iminoskupinu. Ako príklady alkenylóvých skupín sa uvádzajú skupina etenylóvá, propenylóvá butenylóvá.

Tu používaným výrazom alkinyl sa myslí alifatická uhl'ovodíková skupina, majúca trojitú väzbu medzi susediacimi uhlíkovými atómami, s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 2 až 10 atómami uhlíka. Rozvetvením sa myslí, že jedna alebo niekoľko nižších alkylových alebo alkenylových alebo alkinylových skupín je viazaných na lineárny alkinylový reťazec. Ako príklady alkinylových skupín sa uvádza skupina etinylová.

Tu používaný výraz aryl sa myslí aromatický monocyklický alebo multicyklický uhl'ovodíkový systém obsahujúci 3 až 15 alebo 16 atómov uhlíka, výhodne 5 až 10 atómov uhlíka. Ako arylová skupina sa napríklad, teda bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, uvádza skupina fenylová, substituovaná fenylová, naftylová a substituovaná naftylová skupina, pričom substituenty sú nižšia alkylová skupina, atóm halogénu alebo nižšia alkoxy skupina. Výhodnými sú nižšie arylové skupiny obsahujúce menej ako 7 atómov uhlíka v štruktúre kruhu.

Používané výrazy napríklad alkyl, alkoxy, karbonyl sú pracovníkom v odbore zrozumiteľné. Napríklad výrazom alkyl sa myslí nasýtený uhlíkový reťazec obsahujúci jeden alebo niekoľko atómov uhlíka. Reťazec môže byť priamy alebo rozvetvený alebo zahŕňa cyklické podiely alebo je cyklický. Výrazom alicyklický sa myslia arylové skupiny, ktoré sú cyklické.

Tu používaným výrazom cykloalkyl sa myslí nasýtený cyklický uhlíkový reťazec. Výrazom cykloalkenyl a cykloalkinyl sa myslí cyklický uhlíkový reťazec, ktorý má aspoň jednu dvojitú alebo trojitú väzbu. Cyklické podiely uhlíkových reťazcov môžu zahŕňať jeden, dva alebo niekoľko konjugovaných kruhov.

Tu používaným výrazom cykloalkenyl sa myslí nearomatický monocyklický alebo multicyklický kruhový systém obsahujúci dvojitú väzbu medzi susediacimi atómami uhlíka s 3 až 10 atómami uhlíka. Ako príklady monocyklickej cykloalkenylovej skupiny sa uvádza skupina cyklopentenylová a cyklohexenylová, pričom výhodnou je skupina cyklohexenylová. Ako príklad multicyklickej cykloalkenylovej skupiny sa uvádza skupina norbornylenylová. Cykloalkenylové skupiny môžu byť od seba nezávisle substituované jedným alebo niekoľkými atómami halogénu alebo alkylovými skupinami.

Tu používaným výrazom halogénalkyl sa myslí nižšia alkylová skupina, v ktorej je aspoň jeden atóm vodíka nahradený atómom halogénu. Napríklad, ale bez zámeru

na akomkoľvek obmedzení, sa uvádza skupina chlórmetyllová, trifluórmetyllová a 1-chlór-2-fluóretyllová.

Tu používaným výrazom halogénalkoxy sa myslí skupina RO-, kde znamená R halogénalkyllovú skupinu.

Tu používaným výrazom karboxamid sa myslí skupina všeobecného vzorca $R_p\text{CONH}_2$, kde znamená R alkylovú alebo aryllovú skupinu, výhodne nižšiu alkylovú skupinu alebo nižšiu aryllovú skupinu a p nulu alebo 1.

Tu používaným výrazom alkylaminokarbonyl sa myslí skupina všeobecného vzorca $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, kde znamená R atóm vodíka, alkylovú skupinu, výhodne nižšiu alkylovú skupinu alebo aryllovú skupinu, výhodne nižšiu aryllovú skupinu.

Tu používaným výrazom dialkylaminokarbonyl sa myslí skupina všeobecného vzorca $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}$, kde R' a R znamenajú od seba nezávisle alkylovú alebo aryllovú skupinu, výhodne nižšiu alkylovú alebo nižšiu aryllovú skupinu. Výrazom karboxamid sa myslí skupina všeobecného vzorca $\text{NR}'\text{COR}$.

Tu používaným výrazom alkoxykarbonyl sa myslí skupina všeobecného vzorca $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, kde R znamená alkylovú skupinu, výhodne nižšiu alkylovú skupinu alebo aryllovú skupinu, výhodne nižšiu aryllovú skupinu.

Tu používaným výrazom alkoxy a tioalkoxy sa myslí skupina všeobecného vzorca RO- alebo RS-, kde R znamená alkylovú skupinu, výhodne nižšiu alkylovú skupinu alebo aryllovú skupinu, výhodne nižšiu aryllovú skupinu.

Tu používaným výrazom halogénalkoxy sa myslí skupina všeobecného vzorca RO-, kde znamená R halogénalkyllovú skupinu.

Tu používaným výrazom aminokarbonyl sa myslí skupina vzorca $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

Tu používaným výrazom cykloalkyl sa myslí nasýtený cyklický uhlíkový reťazec. Výrazom cykloalkenyl a cykloalkinyl sa myslia cyklické uhlíkové reťazce, ktoré majú aspoň jednu dvojitú alebo trojitú nenasýtenú väzbu. Cyklické podiely môžu mať jeden, dva alebo tri konjugované kruhy.

Tu používaným výrazom alkyléndioxy sa myslí skupina -O-alkyl-O-, v ktorej má alkyl vyššie uvedený význam. Náhradou analógu alkyléndioxy sa myslí alkyléndioxyskupina, v ktorej je aspoň jeden atóm kyslíka nahradený obdobným atómom alebo skupinou zo súboru zahŕňajúcej atóm síry, dusíka, iminoskupinu a atóm selénu. Ako príklad náhrady alkyléndioxyskupiny sa uvádza

etylénbis(sulfándiyl)ová skupina. Výrazom alkyléntioxyoxy sa myslí skupina -S-alkyl-O- alebo -O-alkyl-S- a výrazom alkylénditioxy sa myslí skupina -S-alkyl-S-.

Tu používaným výrazom heteroaryl sa myslí aromatický monocyklický alebo konjugovaný cyklický systém, kde aspoň jeden atóm uhlíka kruhového systému je nahradený inými atómami, ako je atóm uhlíka, napríklad atómom dusíka, kyslíka alebo síry. Výhodné cyklické systémy obsahujú jeden alebo dva konjugované kruhy a majú približne 3 až približne 7 členov v každom kruhu. Obdobne ako arylové skupiny môžu byť heteroarylové skupiny nesubstituované alebo substituované jedným alebo niekoľkými substituentami. Ako príklady heteroarylových skupín sa uvádzajú skupina pyrazinylová, pyrazolylová, tetrazolylová, furylová, (2- alebo 3-)tienylová, (2-, 3- alebo 4-)pyridylová, imidazoylová, pirimidinylová, izoxazolylová, tiazolylová, izotiazolylová, chinolinylová, indolylová, izochinolinylová, oxazolylová a 1,2,5-oxadiazolylová skupina. Ako výhodné skupiny sa uvádzajú päťčlenné až šesťčlenné dusík obsahujúce kruhy, ako je napríklad skupina pyrimidinylová.

Tu používaným výrazom alkoxykarbonyl sa myslí alkyl-O-CO- skupina. Napríklad sa ako skupina alkoxykarbonylová uvádza skupina metoxykarbonylová a etoxykarbonylová.

Tu používaným výrazom karbamoyl sa myslí skupina -CONH₂. Ako všetky vyššie uvedené skupiny aj táto skupina je nesubstituovaná alebo je substituovaná. Substituovaná karbamoylová skupina zahŕňa napríklad skupinu -CONY²Y³, kde Y² a Y³ znamenajú od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, kyanonižšiu alkylovú, arylalkylovú, heteroaralkylovú, karboxynižšiu alkylovú, karboxynižšiu alkylovú substituovanú arylovou skupinou, karboxynižšiu alkylovú substituovanú karboxyskupinou, karboxynižšiu alkylovú substituovanú hydroxyskupinou, karboxynižšiu alkylovú substituovanú heteroarylovou skupinou, skupinu karbamoylnižšiu alkylovú, alkoxykarbonylnižšiu alkylovú alebo alkoxykarbonylnižšiu alkylovú skupinu substituovanú arylovou skupinou s podmienkou, že iba jeden zo symbolov Y² a Y³ znamená atóm vodíka a ak jeden zo symbolov Y² a Y³ znamená skupinu karboxynižšiu alkylovú, karboxynižšiu alkylovú substituovanú arylovou skupinou, skupinu karbamoylnižšiu alkylovú, alkoxykarbonylnižšiu alkylovú alebo alkoxykarbonylnižšiu alkylovú skupinu substituovanú arylovou skupinou, znamená druhý zo symbolov Y² a Y³ atóm vodíka alebo alkylovú skupinu. Výhodne znamenajú Y² a Y³ od seba nezávisle atóm vodíka,

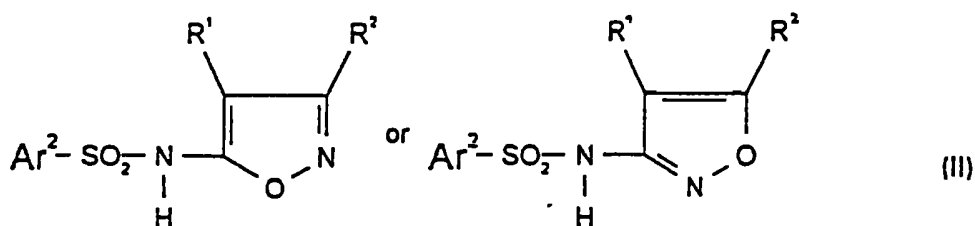
skupinu alkylovú, kyanonižšiu alkylovú, arylalkylovú, heteroaralkylovú, karboxynižšiu alkylovú, karboxynižšiu alkylovú substituovanú arylovou skupinou a skupinu karbamoylnižšiu alkylovú.

Tu používaným výrazom N-(4-halogén-3-metyl-5-izoxazoly)-, N-(4-halogén-5-metyl-3-izoxazoly)-, N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-, N-(4-halogén-5-metyl-3-izoxazoly)- a N-(4,5-dimetyl-3-izoxazoly)derivát sa myslia zlúčeniny, v ktorých má Ar^2 rovnaký význam ako špecifikovaná zlúčenina, ale Ar^1 znamená skupinu N-(4-halogén-3-metyl-5-izoxazoly)ovú, N-(4-halogén-5-metyl-3-izoxazoly)ovú, N-(3,4-dimetyl-3-izoxazoly)ovú, N-(4-halogén-5-metyl-3-izoxazoly)ovú alebo N-(4,5-dimetyl-3-izoxazoly)ovú, pričom sa halogénom myslí akýkoľvek atóm halogénu, výhodne atóm chrómu alebo brómu.

Tu používané skratky pre chrániace skupiny, pre aminokyseliny a pre iné zlúčeniny sú bežne používanými skratkami alebo skratkami podľa organizácie IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 11, str. 942 až 944, 1972), ak nie je uvedené inak.

A. Soli sulfónamidových zlúčenín

Vynález sa týka solí, najmä sodných solí sulfónamidových zlúčenín na použitie pri výrobe farmaceutických prostriedkov a spôsobov použitia podľa vynálezu, kde Ar^1 znamená izoxazolovú skupinu a zlúčeniny majú všeobecný vzorec II



kde R^1 a R^2 znamenajú buď skupinu zo súboru (i), (ii) alebo (iii), pričom

(i) R^1 a R^2 znamenajú od seba nezávisle atóm vodíka, aminoskupinu, nitroskupinu, atóm halogénu, pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxykupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, alkyloxyskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú,

aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu arylsulfinylovú, arylsulfonylovú, halogénalkylovú, halogénarylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, arylkarbonylovú, formylovú skupinu, prípadne substituovanú amidoskupinu, prípadne substituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový a alkinylový podiel obsahuje 1 až približne 14 atómov uhlíka a má priamy, rozvetvený alebo cyklický reťazec a arylový podiel obsahuje približne 4 až 16 atómov uhlíka, pričom však R^2 neznamená atóm halogénu alebo atóm pseudohalogénu,

(ii) R^1 a R^2 spolu tvoria skupinu $-(CH_2)_n$, kde n je 3 až 6,

(iii) R^1 a R^2 spolu tvoria skupinu 1,3-butadienylovú, s podmienkou, že Ar^2 neznamená fenylovú alebo naftylovú skupinu v prípade, že Ar^1 znamená N-(5-izoxazolyl)ovú alebo N-(3-izoxazolyl)ovú skupinu, ak izoxazolom nie je skupina 4-halogénizoxazolová, 4-alkylizoxazolová skupina s 8 až 15 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo zlúčeninou je 4-bifenylsulfónamid, ktorý je nesubstituovaný v polohe 2 alebo 6 na fenylovom podiele viazanom na sulfónamid.

Podľa výhodného uskutočnenia znamenajú R^1 a R^2 od seba nezávisle skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu alebo atóm vodíka, pričom R^2 neznamená atóm halogénu.

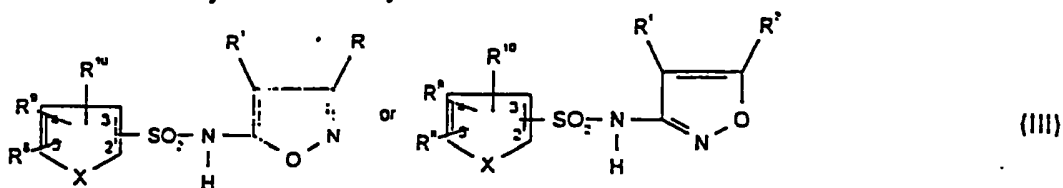
Podľa istého vyhotovenia sú sulfónamidy volené zo súboru, ktorý nezahŕňa sodnú soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)-izoxazolu, sodnú soľ N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu, sodnú soľ N^2 -(3-acetyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu a sodnú soľ N^2 -(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu.

Podľa ďalej podrobne opísaného uskutočnenia znamená Ar^2 skupinu 4-bifenylovú alebo monocyklickú heterocyklickú skupinu, najmä päťčlennú alebo konjugovanú bicyklickú alebo tricyklickú heterocyklickú skupinou, ktorá obsahuje jeden alebo niekoľko, výhodne jeden heteroatóm zo súboru zahŕňajúceho atóm síry a kyslíka a skupinu NR^{42} , kde R^{42} znamená skupinu s až približne 30 atómami uhlíka, výhodne s 1 až 10 atómami uhlíka a predovšetkým s 1 až 6 atómami uhlíka, vybranú zo súboru

zahŕňajúceho atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{15}$ a $S(O)_nR^{15}$, kde znamená n 0 až 2, R^{15} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu a R^{42} a R^{15} sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami volenými zo súboru Z, ktorý zahŕňa atóm vodíka, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxyskupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, skupinu hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , SH, $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, skupinu NHOH, $NR^{12}R^{16}$, NO_2 , N_3 , OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ alebo $CONR^{12}R^{16}$, kde znamená R^{16} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, R^{12} nezávisle na R^{42} a Z znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, skupinu $C(O)R^{17}$ alebo $S(O)_nR^{17}$, kde znamená n 0 až 2, kde znamená R^{17} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, pričom každý symbol R^{42} , R^{12} , R^{15} a R^{16} môže byť ďalej substituovaný akoukoľvek skupinou uvedenou pre Z.

Je výhodné, aby R^{42} znamenal arylovú skupinu, napríklad fenylovú skupinu alebo alkylfenylovú skupinu, atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu.

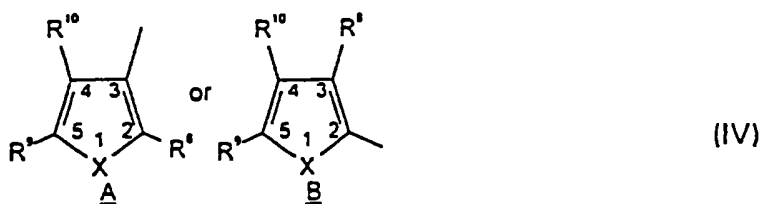
V zlúčeninách podľa vynálezu znamená teda Ar^2 skupinu tienylovú, furylovú a pyrolylovú, benzofurylovú, benzopyrolylovú, benzotienylovú, benzo[b]furylovú, benzo[b]tienylovú a indolylbenzo[b]pyrolylovú a 4-bifenylovú skupinu a Ar^1 výhodne skupinu N-(5-izoxazolylovú) alebo N-(3-izoxazolylovú). Sulfónamidy podľa vynálezu sú N-izoxazolylsulfónamidy všeobecného vzorca III



kde znamená X atóm síry, kyslíka alebo skupinu NR^{11} , kde znamená R^{11} skupinu s až približne 30 atómami uhlíka, výhodne s 1 až 10 atómami uhlíka a predovšetkým s 1 až 6 atómami uhlíka, vybranou zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{15}$ a $S(O)_nR^{15}$, kde znamená n 0 až 2, R^{15} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu a R^{11} a R^{15} sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami volenými zo súboru Z, ktorý zahŕňa atóm vodíka, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxykupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, skupinu hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , SH, $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, skupinu NHOH, $NR^{12}R^{16}$, NO_2 , N_3 , OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ alebo $CONR^{12}R^{16}$, kde znamená R^{16} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, R^{12} nezávisle na R^{11} a Z znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, skupinu $C(O)R^{17}$ alebo $S(O)_nR^{17}$, kde znamená n 0 až 2, kde znamená R^{17} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, pričom každý symbol R^{11} , R^{12} , R^{15} a R^{16} môže byť ďalej substituovaný akoukoľvek skupinou uvedenou pre Z a R^{11} výhodne znamená atóm vodíka, arylovú skupinu, napríklad fenylovú skupinu alebo alkylfenylovú skupinu alebo nižšiu alkylovú skupinu, alebo zlúčeninami sú 4-bifenylylsulfónamidy, kde znamená Ar^1 výhodne N-(5-izoxazolyl)ovú alebo N-(3-izoxazolyl)ovú skupinu.

Vynález sa týka aj zlúčenín, kde znamená Ar^2 skupinu tienylovú, furylovú a pyrolylovú alebo skupinu, ktorá je analógom alebo derivátom tienylovej, furylovej a pyrolylovej skupiny, vrátane benzo[b]derivátov ako je benzo[b]tienylový derivát, kde Ar^1 znamená N-(5-izoxazolyl)ovú alebo N-(3-izoxazolyl)ovú skupinu.

Skupina Ar^2 má všeobecný vzorec IV



kde X znamená atóm kyslíka, síry alebo skupinu NR^{11} , kde R^{11} má vyššie uvedený význam, ktorá môže byť substituovaná v niektorej alebo vo všetkých polohách alebo jej analóg alebo derivát skupiny všeobecného vzorca IV, pričom substituenty vytvárajú konjugované aromatické, alifatické alebo heterocyklické kruhy. Symboly R^8 , R^9 a R^{10} znamenajú od seba nezávisle skupinu (i) alebo (ii), pričom

(i) znamená R^8 , R^9 a R^{10} vždy skupinu obsahujúcu atómy vodíka alebo až približne 50 atómov uhlíka, všeobecne až približne 30 a všeobecnejšie 20 alebo menej atómov uhlíka, od seba nezávisle volenú zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxy skupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aryloxy skupinu, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú skupinu, skupinu hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu vzorca $C(O)R^{18}$, $(OAc)(CH=CH)R^{18}$, CO_2R^{18} , SH , $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$, $C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rR^{18}$, $S(O)_mR^{18}$, kde znamená m 0 až 2, s, n a r od seba nezávisle 0 až 6, výhodne 0 až 3, skupinu $HNOH$, $NR^{18}R^{19}$, NO_2 , N_3 , OR^{18} , $R^{19}NCOR^{18}$ a $CONR^{19}R^{18}$, kde znamená R^{19} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, alkoxy skupinu, aryloxy skupinu, skupinu heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{20}$ a $S(O)_nR^{20}$, kde znamená n 0 až 2, R^{18} a R^{20} znamenajú od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, heteroarylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, alkoxy skupinu, aryloxy skupinu, aralkylovú, aralkoxy skupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu a skupiny R^8 , R^9 a R^{10} sú prípadne substituované akýmkoľvek zo substituentov Z, pričom Z znamená atóm

vodíka, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxy skupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aryloxy skupinu, skupinu heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{21}$, $C(O_2)R^{21}$, SH, $S(O)_nR^{21}$, kde znamená n 0 až 2, skupinu NHOH, $NR^{22}R^{21}$, NO_2 , N_3 , OR^{21} , $R^{22}NCOR^{21}$ alebo $CONR^{22}R^{21}$, kde znamená R^{22} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, alkoxy skupinu, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú skupinu, skupinu $C(O)R^{23}$ a $S(O)_nR^{23}$, kde znamená n 0 až 2 a R^{21} a R^{23} znamenajú od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú a cykloalkinylovú skupinu, pričom v prípade, keď R^8 znamená skupinu $NR^{19}R^{18}$, OR^{18} , $R^{19}NCOR^{18}$ a $CONR^{19}R^{18}CO_2R^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$ alebo $(CH_2)_rR^{18}$ a R^{18} znamená päťčlennú alebo šesťčlennú arylovú skupinu, potom má arylová skupina aspoň dva substituenty, výhodne jeden substituent v polohe 2 s ohľadom na väzbu na tienylovú, furylovú alebo pyrolylovú skupinu,

(ii) každé dve skupiny R^8 , R^9 a R^{10} tvoria s uhlíkom, ku ktorému sú viazané, kruh arylový, aromatický, heteroaromatický, karbocyklický alebo heterocyklický nasýtený alebo nenasýtený s približne 3 až približne 16 členmi, výhodne 3 až 10 členov a výhodnejšie 5 až 7 členov, ktorý je substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentami nezávisle volenými zo súboru skupín Z, a zvyšná zo skupín R^8 , R^9 a R^{10} je volená zo súboru (i), pričom heteroatómy sú NR^{11} , atóm kyslíka alebo síry,

S podmienkou, že Ar^2 neznamena 5-halogén-3-nižšiu alkybenzo[b]tienylovú, 5-halogén-3-nižšiu alkybenzo[b]furylovú alebo 5-halogén-3-nižšiu alkybenzo[b]pyrolylovú skupinu.

Podľa vynálezu alkylový, alkinylový a alkenylový podiel každého substituentu má priamy alebo rozvetvený reťazec, acyklický alebo cyklický a výhodne približne 1 až približne 10 atómov uhlíka, podľa výhodnejšieho uskutočnenia 1 až 6 atómov uhlíka. Arylové, alicyklické alebo aromatické kruhy a heterocyklické skupiny majú všeobecne 3 až 16, výhodnejšie 3 až 7 a najmä 5 až 7 členov v kruhu, pričom ide o jednotlivé alebo konjugované kruhy. Veľkosť kruhu a dĺžka uhlíkového reťazca sa volí tak, aby

molekula viazala a udržiavala aktivitu ako endotelínový antagonista alebo agonista, takže výsledná molekula inhibuje 50 % viazania, v porovnaní s viazaním v neprítomnosti sulfónamidu, endotelínového peptidu na endotelínový receptor v koncentrácii menšej ako 100 μM .

Podľa výhodného uskutočnenia znamená R^9 a R^{10} atóm vodíka, halogénu alebo metylovú skupinu, výhodnejšie atóm vodíka alebo halogénu a R^8 skupinu CO_2R^{18} , $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $(\text{CH}_2)_r(\text{CH}=\text{CH})_s(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $\text{C}=\text{N}(\text{OH})(\text{CH}_2)_rR^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}=\text{CH})_s(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $(\text{CH}_2)_r(\text{CH}=\text{CH})_s\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}=\text{CH})_s(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $(\text{CH}_2)_r(\text{CH}=\text{CH})_s\text{NH}(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $(\text{CH}_2)_rR^{18}$, s podmienkou, že ak R^8 znamená skupinu CO_2R^{18} , $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}_2)_nR^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_nR^{18}$ alebo $(\text{CH}_2)_rR^{18}$ a R^{18} znamená fenylovú skupinu, je fenylová skupina substituovaná aspoň v dvoch polohách, pričom aspoň jednou z týchto polôh je poloha orto.

Vo výhodných zlúčeninách znamená R^{18} arylovú alebo heteroarylovú skupinu, výhodne päťčlennú alebo šesťčlennú, najmä fenylovú alebo pyrimidinylovú skupinu a predovšetkým fenylovou skupinou.

V najvýhodnejších zlúčeninách znamená R^{18} fenylovú skupinu, ktorá je substituovaná na viacej ako na dvoch polohách, pričom aspoň jednou z týchto polôh je poloha orto, R^9 a R^{10} znamená vždy atóm vodíka, halogénu alebo nižšiu alkylovú skupinu, najmä atóm vodíka a R^8 skupinu $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{18}$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2R^{18}$, $(\text{CH}_2)R^{18}$, s podmienkou, že v prípade, keď R^8 znamená skupinu $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{18}$, musí mať fenylová skupina aspoň dva substituenty, pričom jeden z týchto substituentov je v polohe orto.

Podľa iného uskutočnenia znamená Ar^2 benzo[b]tienylovú, benzo[b]furylovú alebo indolylbenzo[b]pyrolylovú skupinu s podmienkou, že benzénový kruh je substituovaný a substituenty sú iné skupiny ako 5-atóm halogénu alebo 3-nižšia alkylová skupina. Výhodnými substituentami benzénového jadra sú napríklad, teda bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, aspoň jedna alkyléndioxyskupina, najmä metyléndioxyskupina, výhodne 3,4-metyléndioxyskupina, etyléndioxyskupina, skupina arylová, najmä fenylová, dimetylamínoskupina, dietylamínoskupina, benzylová skupina, alkoxykupina, najmä nižšia alkoxykupina, napríklad

metoxyskupina a etoxyskupina, atóm halogénu a alkylová skupina, výhodne však nižšia alkylová skupina.

Vo výhodných zlúčeninách znamená R^2 výhodne skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú, alebo atóm vodíka a R^1 atóm halogénu alebo nižšiu alkylovú skupinu, a najmä znamená R^1 atóm brómu alebo chlóru alebo metylovú alebo etylovú skupinu. Najaktívnejšie podľa testov viazania *in vitro* sú zlúčeniny, kde znamená R^1 atóm brómu alebo chlóru. V prípade testov *in vivo* sa najlepšie osvedčujú zlúčeniny, kde R^1 znamená atóm chlóru.

Podľa najvýhodnejších uskutočnení obsahujú farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sodné soli vyššie uvedených zlúčenín, kde R^8 znamená fenylacetylovú skupinu. Z opísaných zlúčenín sú výhodné zlúčeniny, ktoré inhibujú alebo zvyšujú endotelínom sprostredkovanú aktivitu o približne 50 % v koncentráciách menších ako 10 μM . Ešte výhodnejšími sú zlúčeniny, ktoré inhibujú alebo zvyšujú endotelínom sprostredkovanú aktivitu o približne 50 % v koncentráciách menších ako 1 μM , najmä menších ako 0,1 μM , predovšetkým menších ako 0,01 μM , a najlepšie menších ako 0,001 μM . Ako je ďalej opísané IC_{50} koncentrácia, stanovená testami *in vitro*, je nelineárnou funkciou inkubačnej teploty. Výhodné uvádzané hodnoty sa vzťahujú na testy, ktoré sa vykonávajú pri teplote 4 °C. Ak sa testy vykonávajú pri teplote 24 °C, pozorujú sa niekedy (tabuľka I) vyššie koncentrácie IC_{50} . Výhodné sú koncentrácie IC_{50} približne 10 krát vyššie.

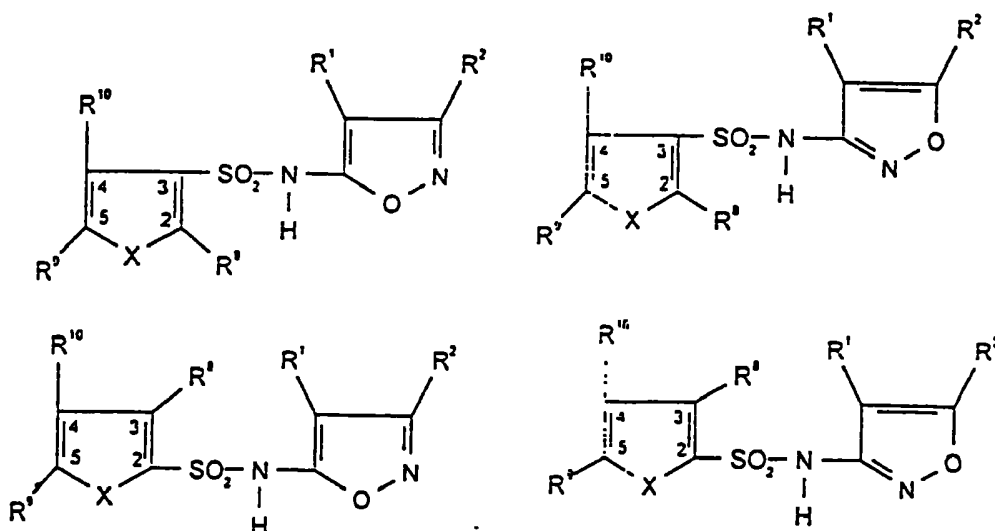
Najvýhodnejšími sa javia zlúčeniny, ktoré sú ET_A selektívne, to znamená, že vzájomne pôsobia s ET_A receptormi pri podstatne nižších koncentráciách (pri IC_{50} aspoň približne 10 krát nižšie, výhodne 100 krát nižšie) ako pri vzájomnom pôsobení s ET_B receptormi. Najmä sa javia výhodnými zlúčeniny, ktoré vzájomne pôsobia s ET_A receptormi pri nižších koncentráciách IC_{50} ako približne 10 μM , výhodnejšie nižšie ako 1 μM a najmä nižšie ako 0,1 μM , ale s ET_B receptormi pri koncentráciách IC_{50} vyšších ako približne 10 μM , alebo zlúčeniny, ktoré vzájomne pôsobia s ET_B pri nižších koncentráciách IC_{50} ako približne 10 μM , výhodnejšie nižšie ako 1 μM , a najmä nižších ako 0,1 μM , ale s ET_A receptormi pri koncentráciách IC_{50} vyšších ako približne 10 μM .

Výhodnými sa javia aj zlúčeniny, ktoré sú ET_B receptorovo selektívne, alebo ktoré sa viažu na ET_B receptory pri IC_{50} nižšom ako 1 μM . ET_B selektívne zlúčeniny vzájomne pôsobia s ET_B receptormi pri koncentráciách IC_{50} aspoň približne 10 krát

nižšími ako pri vzájomnom pôsobení s ET_A receptormi. V zlúčeninách znamená R^2 skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú, atóm halogénu alebo atóm vodíka a R^1 atóm halogénu alebo nižšiu alkylovú skupinu a výhodne atóm brómu alebo chlóru, výhodne atóm chlóru; R^9 a R^{10} sú volené od seba nezávisle zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, výhodne skupinu metylovú alebo etylovú alebo atóm halogénu a R^8 , ktorý je substituentom v polohe 5 (všeobecný vzorec III a IV) znamená skupinu aryllovú alebo heterocyklickú, najmä skupinu fenylovú alebo izoxazolylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je substituovaná skupinou Z, ktorou je výhodne nižšia alkylová skupina alebo atóm halogénu.

1. Ar^2 znamená skupinu tiofénovú, pyrolovú, furanovú, benzo[b]pyrolovú alebo benzo[b]furanovú skupinu.

Zo sulfónamidových solí podľa vynálezu sa uvádzajú soli zlúčenín všeobecného vzorca V



kde R^1 a R^2 znamená buď skupinu zo súboru (i), (ii) alebo (iii), pričom

(i) R^1 a R^2 znamená od seba nezávisle atóm vodíka, aminoskupinu, nitroskupinu, atóm halogénu, pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, aryllovú arylalkylovú, heteroaryllovú, alkoxykupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, halogénalkyloxyskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu arylsulfinylovú, arylsulfonylovú, aminokarbonylovú, arylaminokarbonylovú, halogénalkylovú, halogénaryllovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, arylkarbonylovú, formylovú skupinu, prípadne substituovanú amidoskupinu, prípadne substituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový a alkinylový podiel obsahuje 1 až

približne 10 atómov uhlíka a arylové podiely obsahujú približne 4 až približne 14 atómov uhlíka, pričom však R^2 znamená atóm halogénu, pseudohalogénu, alebo vyššiu alkylovú skupinu, alebo

(ii) R^1 a R^2 spolu tvoria skupinu $-(CH_2)_n$, kde n je 3 až 6, alebo

(iii) R^1 a R^2 spolu tvoria skupinu 1,3-butadienylovú a

X znamená atóm síry, kyslíka alebo skupinu NR^{11} , pričom R^{11} má až 30 atómov uhlíka výhodne 1 až 10, výhodnejšie 1 až 6 atómov uhlíka a znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{15}$ a $S(O)_nR^{15}$, kde znamená n 0 až 2, R^{15} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu a R^{11} a R^{15} sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami volenými zo súboru Z , ktorý zahŕňa atóm vodíka, atóm halogénu, pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxyskupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, skupinu hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, CO_2R^{16} , SH , $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, skupinu $NHOH$, $NR^{12}R^{16}$, NO_2 , N_3 , OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ alebo $CONR^{12}R^{16}$, kde znamená R^{16} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, R^{12} nezávisle na R^{11} a Z atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, skupinu $C(O)R^{17}$ alebo $S(O)_nR^{17}$, kde znamená n 0 až 2, kde znamená R^{17} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, pričom každý symbol R^{11} , R^{12} , R^{15} a R^{16} môže byť ďalej substituovaný akoukoľvek skupinou uvedenou pre Z a R^{11} výhodne atóm vodíka, arylovú skupinu, napríklad skupinu fenylovú alebo alkylfenylovú alebo skupinu nižšiu alkylovú

a R^8 , R^9 a R^{10} , ktoré obsahujú vždy vodík alebo až približne 50 atómov uhlíka, všeobecne až 30 atómov uhlíka a všeobecnejšie 20 atómov uhlíka alebo menej a sú volené od seba nezávisle zo súboru skupín (i) alebo (ii), pričom

(i) znamená R^9 a R^{10} atómu vodíka, atóm halogénu, pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxy skupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aryloxy skupinu, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú skupinu, skupinu hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{18}$, $(OAc)(CH=CH)R^{18}$, CO_2R^{18} , SH , $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$, $C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rR^{18}$, $S(O)_mR^{18}$, kde znamená m 0 až 2, s , n a r od seba nezávisle 0 až 6, výhodne 0 až 3, skupinu $HNOH$, $NR^{18}R^{19}$, NO_2 , N_3 , OR^{18} , $R^{19}NCOR^{18}$ a $CONR^{19}R^{18}$, kde R^{19} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, alkoxy skupinu, aryloxy skupinu, skupinu heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{20}$ a $S(O)_nR^{20}$, kde znamená n 0 až 2, R^{18} a R^{20} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, heteroarylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, alkoxy skupinu, aryloxy skupinu, aralkylovú, aralkoxy skupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu a R^8 $C(O)R^{18}$, $(OAc)(CH=CH)R^{18}$, CO_2R^{18} , $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$, $C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rR^{18}$, kde znamená m 0 až 2, s , n a r od seba nezávisle 0 až 6, výhodne 0 až 3, kde znamená R^{18} skupinu arylovú, výhodne fenylovú s podmienkou, že ak znamená R^8 skupinu $(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$, $C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rR^{18}$, najmä ak r znamená 0 a/alebo n 0 a R^{18} arylovú skupinu, najmä fenylovú skupinu, musí mať R^{18} dva substituenty, pričom je aspoň jeden v polohe orto,

pričom R^8 , R^9 a R^{10} sú prípadne substituované akýmkoľvek zo substituentov Z , pričom Z znamená atóm vodíka, atóm halogénu, pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxy skupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aryloxy skupinu, skupinu heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{21}$, SH , $S(O)_nR^{21}$, kde znamená n 0 až 2, skupinu $NHOH$, $NR^{22}R^{21}$, NO_2 , N_3 , OR^{21} , $R^{22}NCOR^{21}$ alebo $CONR^{22}R^{21}$, kde znamená R^{22} atóm vodíka, skupinu alkylovú,

alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, alkoxykupinu, aralkoxykupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú skupinu, skupinu $C(O)R^{23}$ a $S(O)_nR^{23}$, kde znamená n 0 až 2 a R^{21} a R^{23} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxykupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú a cykloalkinylovú skupinu alebo

(ii) každé dve skupiny R^8 , R^9 a R^{10} tvoria s uhlíkom, ku ktorému sú viazané, kruh arylový aromatický, heteroaromatický, karbocyklický alebo heterocyklický nasýtený alebo nenasýtený s približne 3 až približne 16 členmi, výhodne s 3 až 10 členmi, ešte výhodnejšie s 5 až 7 členmi, ktorý je substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentami nezávisle volenými zo súboru skupín Z, a zvyšná zo skupín R^8 , R^9 a R^{10} je volená zo súboru pre R^9 a R^{10} v súbore skupín (i), pričom heteroatómy sú NR^{11} , atóm kyslíka alebo síry, s podmienkou, že Ar^2 neznamená 5-halogén-3-nižšiu alkylbenzo[b]tienylovú, 5-halogén-3-nižšiu alkylbenzo[b]-furylovú alebo 5-halogén-3-nižšiualkylbenzo[b]pyrolylovú skupinu.

Podľa tohto uskutočnenia znamená Ar^2 skupinu všeobecného vzorca IVA a IVB



ktoré môžu byť substituované v niektorých alebo vo všetkých polohách alebo je analógom všeobecného vzorca IV, kde tieto substituenty vytvárajú konjugované aromatické, alifatické alebo heterocyklické kruhy a X znamená skupinu NR^{11} alebo atóm kyslíka alebo síry a R^{11} atóm vodíka alebo skupinu s približne až 30 atómami uhlíka, výhodne s 1 až 10 atómami uhlíka a predovšetkým s 1 až 6 atómami uhlíka a volenú z vyššie uvedeného súboru. R^8 , R^9 a R^{10} majú vyššie uvedený význam.

Podľa jedného uskutočnenia sú skupiny symbolu R^8 , R^9 a R^{10} volené zo súboru skupín podľa odstavca i) a R^8 znamená skupinu vzorca $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH_2)_rR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$, $C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$,

$C(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rR^{18}$ za predpokladu, že v prípade, keď R^8 znamená skupinu vzorca $(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$ alebo $(CH_2)_nR^{18}$ a R^{18} znamená fenylovú skupinu, je fenylová skupina substituovaná aspoň v dvoch polohách, pričom aspoň jednou z týchto polôh je poloha orto.

Vo výhodných zlúčeninách znamená R^{18} arylovú alebo heteroarylovú skupinu, výhodne päťčlennú alebo šesťčlennú, najmä fenylovú alebo pyrimidinylovú skupinu a predovšetkým fenylovú skupinu. R^9 a R^{10} znamenajú výhodne atóm vodíka, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu alebo nižšiu halogénalkylovú skupinu.

Výhodnejšie sú zlúčeniny, kde alkylový, alkinylový a alkenylový podiel má priamy alebo rozvetvený, acyklický alebo cyklický reťazec a výhodne približne 1 až približne 10 atómov uhlíka, podľa výhodnejšieho prevedenia 1 až 6 atómov uhlíka alebo menej ako 6 atómov uhlíka. Arylové, homocyklické a heterocyklické skupiny majú všeobecne 3 až 16, výhodnejšie 3 až 7 a najmä 5 až 7 členov v kruhu, pričom ide o jednotlivé alebo konjugované kruhy. Veľkosť kruhu a dĺžka uhlíkového reťazca sa volí tak, aby molekula viazala a udržiavala si aktivitu ako endotelínový antagonistu alebo agonistu, pri testoch *in vitro* a *in vivo*, najmä pri testoch tu opísaných.

Podľa výhodnejšieho uskutočnenia znamenajú R^1 až R^2 výhodne od seba nezávisle skupinu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu a atóm vodíka, s výnimkou, že R^2 neznemá atóm halogénu alebo atóm pseudohalogénu a podľa výhodného uskutočnenia neznemá ani vyššiu alkylovú skupinu.

Podľa výhodného uskutočnenia znamená X atóm síry, kyslíka alebo skupinu NR^{11} , kde znamená R^{11} arylovú skupinu, atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu, výhodne substituovanú alebo nesubstituovanú arylovú skupinu, najmä fenylovú skupinu, výhodne substituovanú alebo nesubstituovanú nižšiu alkylovú skupinu, alebo atóm halogénu, vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu; R^1 atóm vodíka, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, nižšiu skupinu alkylovú, alebo nižšiu halogénalkylovú skupinu, najvýhodnejšie atóm halogénu a R^2 atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo nižšiu halogénalkylovú skupinu.

Arylové skupiny sú nesubstituované alebo sú substituované skupinami zo súboru zahŕňajúceho skupinu alkylovú, alkoxy skupinu, alkoxyalkylovú, atóm halogénu, alkyléndioxyskupinu, najmä metyléndioxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu a

obdobné skupiny. Alkylovými podielmi sú výhodne nižšie alkylové podiely obsahujúce predovšetkým 1 až 3 atómy uhlíka.

V prípade výhodnejších zlúčenín dva zo symbolov R^9 a R^{10} znamenajú atóm vodíka, atóm halogénu alebo nižšiu alkylovú skupinu a R^8 skupinu vzorca $C(O)NHR^{18}$, kde znamená R^{18} fenylovú skupinu substituovanú aspoň v dvoch polohách, pričom najvýhodnejšie aspoň jednou z týchto polôh je poloha orto a aj 3,4- alebo 4,5-alkyléndioxyskupina; z týchto zlúčenín sú najvýhodnejšie zlúčeniny, kde X znamená atóm síry.

Vo všetkých uskutočneniach znamená R^1 výhodne atóm halogénu, atóm vodíka, metylovú alebo etylovú skupinu a R^2 atóm vodíka, skupinu metylovú, etylovú, pentafluóretylovú alebo trifluórmetylovú. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia znamená R^1 výhodne atóm brómu, chlóru alebo metylovú skupinu a R^2 atóm vodíka, skupinu metylovú, etylovú alebo trifluórmetylovú.

Podľa iného výhodného uskutočnenia vytvárajú dva zo symbolov R^8 , R^9 a R^{10} kruh, preto Ar^2 znamená skupinu benzo[b]tienylovú, benzo[b]furylovú alebo indolylovú s podmienkou, že skupiny majú jeden alebo niekoľko substituentov iných ako je 5-halogén a 3-nižšia alkylová skupina a ďalší zo symbolov R^8 , R^9 a R^{10} znamená skupinu arylovú, skupinu vzorca $(CH_2)_rR^{18}$, $C(O)R^{18}$, CO_2R^{18} , $NR^{18}R^{19}$, SH , $S(O)_nR^{18}$, kde znamená n 0 až 2, $HNOH$, nitroskupinu, N_3 , OR^{18} , $R^{19}NCOR^{18}$ a $CONR^{18}R^{19}$. Skupina symbolu Ar^2 môže byť substituovaná akoukoľvek skupinou uvedenou pre R^8 , R^9 a R^{10} , pričom sa ako výhodné substituenty uvádzajú skupina alkylová, alkoxyskupina, skupina alkoxyalkylová, arylová, alkylarylová, aminoalkylová, arylaminoskupina, na arylovom podiele substituovaná arylaminoskupina a skupina NR^{11} .

Ak sú žiaduce ET_B antagonisty, je výhodné, aby R^8 a R^{10} znamenali vždy atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu a R^9 zahŕňal heterocyklický alebo aromatický kruh výhodne s 3 až 14 členmi, výhodnejšie s 5 až 7 členmi v kruhu. Je najmä výhodné, keď X znamená atóm síry, R^8 a R^{10} atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu a R^9 zahŕňa arylovú skupinu, najmä substituovanú fenylovú skupinu, napríklad 2-nižšiu alkylovú skupinu. Arylový podiel je substituovaný skupinami zo súboru zahŕňajúceho skupinu alkylovú, alkoxyskupinu, alkoxyalkylovú skupinu, atóm halogénu, alkyléndioxyskupinu, najmä metyléndioxyskupinu, aminoskupinu,

nitroskupinu a iné takéto skupiny. Alkylovými skupinami sú najmä nižšia alkylová skupina obsahujúca výhodnejšie 1 až 3 atómy uhlíka.

Ak X znamená skupinu NR¹¹, znamená R¹¹ arylovú skupinu, najmä nesubstituovanú fenylovú skupinu alebo substituovanú fenylovú skupinu, ako je skupina izopropylfenylová.

Inými výhodnými zlúčeninami, ktoré sú ET_B aktívne, sú zlúčeniny, v ktorých znamená Ar² skupinu všeobecného vzorca IVB, kde znamená R⁹ arylovú skupinu alebo arylovú skupinu substituovanú skupinou Z, najmä fenylovú skupinu substituovanú nižšou alkylovou skupinou alebo nižšou alkoxykupinou ako substituentom Z.

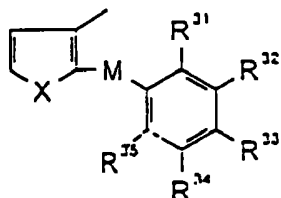
V prípade všetkých uskutočnení znamená R¹ výhodne atóm halogénu alebo nižšiu alkylovú skupinu, predovšetkým atóm brómu a zlúčeninami sú so zreteľom na všeobecný vzorec IV 2- alebo 3-sulfónamidy, najmä tiofénsulfónamidy. Podľa určitých uskutočnení s podmienkou, že Ar² znamená benzo[b]tienylovú, benzo[b]furylovú alebo indolyl(benzo[b]pyrolyl)ovú skupinu sú zlúčeninami výhodne benzo[b]tienylsulfónamidy, benzo[b]furylsulfónamidy alebo indolylsulfónamidy. Výhodnými zlúčeninami sú benzo[b]tienyl-, benzo[b]furyl-, indolyl-2- alebo -3-sulfónamidy. Benzo[b]tienyl-, benzo[b]furyl- a indolyl-2- alebo -3-sulfónamidy sú volené tak, aby benzénová skupina mala aspoň jeden substituent a aby tento substituent bol iný ako atóm halogénu v polohe 5 a nižšia alkylová skupina v polohe 3.

Zvláštny význam majú soli, najmä sodné soli všeobecného vzorca III, kde znamená Ar² fenylovú, benzotienylovú, benzofurylovú alebo indolyl[benzopyrolyl]ovú skupinu alebo kde Ar² znamená substituovanú fenylaminokarbonyltienylovú, substituovanú fenylaminokarbonylfurylovú alebo substituovanú aminokarbonylpyrolylovú skupinu s aspoň dvoma substituentami alebo Ar² znamená skupinu fenylacetyltienylovú, fenylacetylfurylovú alebo fenylacetylpyrolylovú, alebo acetoxystyryltienylovú, acetoxystyrylfurylovú alebo acetoxystyrylpyrolylovú skupinu.

Najvýhodnejšími sú soli zlúčenín, ktoré majú IC₅₀ pre ET_A receptory podľa príkladných testov nižšie ako 0,1 μM, najmä 0,01 μM a predovšetkým nižšie ako 0,001 (tabuľka I, reprezentatívne experimentálne výsledky), meranie pri teplote 4 °C, ako je opísané v príkladoch. Ak sa merania vykonávajú pri teplote 24 °C sú

koncentrácie IC₅₀ vyššie (2 až 10 krát vyššie, tabuľka I, niektoré porovnávacie hodnoty).

Z výhodných zlúčenín sa uvádzajú soli, v ktorých znamená Ar₂ skupinu všeobecného vzorca VI



kde znamená M (CH₂)_mC(O)(CH₂)_r, (CH₂)_mC(O)NH(CH₂)_r, (CH₂)_m(CH=CH)(CH₂)_r, (CH₂)_mC(O)(CH₂)_sNH(CH₂)_r, (CH₂)_m(CH=CH)(CH₂)_r, C=N(OH)(CH₂)_r, (CH₂)_mC(O)(CH=CH)_sNH(CH₂)_r, CH(OH)(CH₂)_r, CH(CH₃)C(O)(CH₂)_r, CH(CH₃)C(O)(CH₂)_m(CH=CH)(CH₂)_r, (CH₂)_r, (CH₂)_rO, C(O)O.

kde znamená m, s a r od seba nezávisle 0 až 6, výhodne 0 až 3, pričom najmä výhodne znamená M skupinu vzorca (CH₂)_mC(O)(CH₂)_r, (CH₂)_mC(O)NH(CH₂)_r, (CH₂)_m(CH=CH)(CH₂)_r, (CH₂)_mC(O)(CH₂)_sNH(CH₂)_r, (CH₂)_m(CH=CH)(CH₂)_r, C=N(OH)(CH₂)_r, CH(OH)(CH₂)_r, (CH₂)_r, (CH₂)_rO, C(O)O;

a R³¹, R³², R³³, R³⁴ a R³⁵ od seba nezávisle skupinu zo súboru (i) alebo (ii)

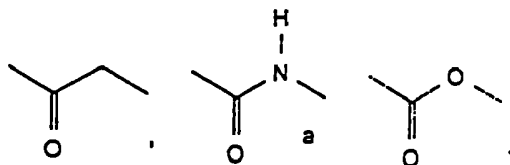
(i) R³¹, R³², R³³, R³⁴ a R³⁵ znamená od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu hydroxylovú, skupinu NHR³⁸, CONR³⁸R³⁹, NO₂, kyanoskupinu, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinyllovú, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxykupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, alkenyltioskupinu, alkenylaminoskupinu, alkenyloxyskupinu, skupinu alkenylsulfinylovú, alkenylsulfonylovú, alkoxykarbonylovú, arylaminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú, aminokarbonylovú, (alkylaminokarbonyl)alkylovú, karboxylovú, karboxyalkylovú, karboxyalkenylovú, alkylsulfonylaminoalkylovú, kyanoalkylovú, acetylovú, acetoxyalkyl, hydroxyalkyl, alkyloxyalkoxykupinu, skupinu hydroxyalkylovú, (acetoxy)alkoxykupinu, (hydroxy)alkoxykupinu a formylovú skupinu,

(ii) aspoň dve skupiny R³¹, R³², R³³, R³⁴ a R³⁵, ktoré sú na susediacich uhlíkových atónoch kruhu, tvoria spolu alkyléndioxykupinu, alkyléntioxyoxykupinu alebo

alkylénditioxyskupinu (to je skupina vzorca $-O-(CH_2)_n-O-$, $-S-(CH_2)_n-O-$, $-S-(CH_2)_n-S-$, kde znamená n 1 až 4, výhodne 1 alebo 2), ktoré sú nesubstituované alebo sú substituované náhradou jedného alebo niekoľkých atómov vodíka atómom halogénu, nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou alebo halogénnižšou alkylovou skupinou a zvyšné skupiny R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} znamenajú skupinu zo súboru (i) a

R^{38} a R^{39} znamenajú od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, halogénalkylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, arylalkylovú, arylalkoxykupinu, alkoxykupinu, aryloxykupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú a cykloalkinylovú skupinu, výhodne atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxykupinu a nižšiu halogénalkylovú skupinu, pričom v prípade, keď M znamená skupinu $(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$, potom aspoň dva zo symbolov R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} neznamenajú atóm vodíka.

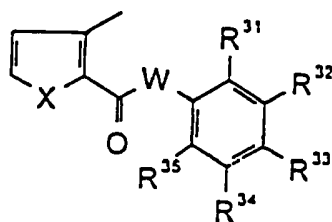
Predovšetkým znamená M skupinu zo súboru zahŕňajúceho



Všeobecne ale vo všetkých týchto zlúčeninách, v ktorých znamená Ar^2 skupinu všeobecného vzorca V alebo VI, alebo v ktorých znamená R^8 arylovú skupinu bez zreteľa na význam skupiny M , je výhodné, aby arylová skupina mala viacej ako jeden substituent alebo aspoň jeden substituent v polohe orto. Arylom je výhodne fenylová skupina, ktorá je výhodne substituovaná v polohe orto a výhodne ešte v jednej ďalšej polohe, najmä v polohe 4 a 6 alebo v príľahlých polohách, ako v polohe 3,4 alebo 4,5, ak sú substituenty viazané na vytvorenie alkylénditoxyskupiny alebo jej analógu, v ktorých jeden alebo oba atómy kyslíka sú nahradené atómami síry.

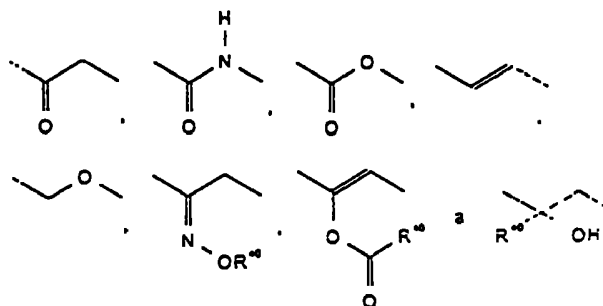
Vo všetkých zlúčeninách aspoň jeden zo symbolov R^{31} a R^{35} znamená inú skupinu ako atóm vodíka. Vo výhodnejších zlúčeninách znamená M skupinu $C(O)CH_2$, $C(O)NH$, $-CH=CH-$, $CH_2CH_2C(O)(CH_2)$, $CH_2CH_2C(O)CH_2$ a

predovšetkým skupinu všeobecného vzorca VII



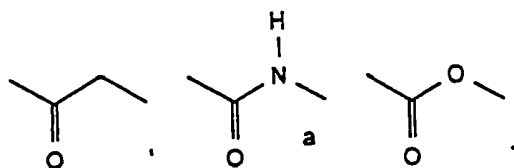
kde znamená W skupinu CH_2 alebo NH.

Symbol M znamená tiež ešte výhodnejšiu skupinu zo súboru zahŕňajúceho



kde znamená R^{40} výhodne atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkoxykupinu, alkoxyalkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu a výhodnejšie nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxykupinu alebo nižšiu halogénalkylovú skupinu a výhodnejšie atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu najmä skupinu metylovú alebo etylovú a predovšetkým atóm vodíka.

Symbol M znamená najvýhodnejšie skupinu



Vo výhodných zlúčeninách znamená R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} skupinu zo súboru (i) alebo (ii)

(i) R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} znamenajú od seba nezávisle nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu halogénalkylovú skupinu, fenylovú skupinu, alkoxykupinu, nižšiu alkylsufonylaminonižšiu alkylovú skupinu, kyanonižšiu alkylovú skupinu, acetylovú skupinu, nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu, kyanoskupinu, hydroxylovú skupinu,

acetoxynižšiu alkylovú skupinu, hydroxynižšiu alkylovú skupinu, acetoxynižšiu alkoxykupinu, alebo nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu, alebo

(ii) R^{32} a R^{33} , alebo R^{33} a R^{34} vytvárajú alkyléndioxyskupinu, výhodne metyléndioxyskupinu a zvyšné skupiny R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} znamenajú skupinu zo súboru (i).

Najmä R^{31} , R^{33} a R^{35} znamenajú inú skupinu ako atóm vodíka a výhodne znamenajú skupinu nižšiu alkylovú alebo nižšiu alkoxykupinu alebo R^{31} alebo R^{35} inou skupinou ako atóm vodíka a výhodne znamenajú skupinu nižšiu alkylovú alebo nižšiu alkoxykupinu a R^{32} a R^{33} alebo R^{33} a R^{34} vytvárajú metyléndioxyskupinu.

Pre všetky uskutočnenia sa výhodné substituenty môžu zistiť v tabuľke I, ktorá uvádza príkladné zlúčeniny. Výhodnými zlúčeniny podľa tabuľky I sú tie, ktoré majú najvyššiu aktivitu a výhodnými substituentami sú substituenty zlúčenín s najvyššou aktivitou.

Tabuľka I

	ET _A (μM) [*]	ET _B (μM) [*]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-brómtiofén-2-sulfónamid	0,314	2,26
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(2'-tienyl)tiofén-2-sulfónamid	5,1	0,363
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-fenoxytiofén-2-sulfónamid	0,103	3,46
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)benzofurán-2-sulfónamid	5,22	38,4
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)furán-2-sulfónamid	3,13	--
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-fenylfurán-2-sulfónamid	0,857	2,43
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)furán-2-sulfónamid	0,75	88,1
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2,5-dimetylfurán-3-sulfónamid	0,46	36,5
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(féntio)furán-2-sulfónamid	5,0	7,0
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-1-(fenyl)pyrol-2-sulfónamid	18,1	8,7
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-1-(4'-izopropylfenyl)pyrol-2-sulfónamid	11,4	0,166

	ET _A (μM) ¹	ET _B (μM) ¹
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-1-(4'-izopropylfenyl)pyrol-3-sulfónamid	0,838	0,211
(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-1-(4'-bifenyl)-pyrol-2-sulfónamid	9,17	7,84
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-tiofén-sulfónamid	0,095 ± 0,07	27,7 ± 15,0
N-(4-bróm-5-metyl-3-izoxazolyl)tiofén-2-sulfónamid	0,211	27,3
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)tiofén-3-sulfónamid	0,135	23,4
5-(3-izoxazolyl)-N-(3-metyl-5-izoxazolyl)-2-tiofénsulfónamid	5,6	6,7
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(2-pyridyl)-tiofén-2-sulfónamid	3,84	2,70
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4,5-dibrómtiofén-2-sulfónamid	0,281	2,58
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-chlór-3-metylbenzo[b]tiofén-2-sulfónamid	0,96	1,63
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(4-chlórbenzamidometyl)tiofén-2-sulfónamid	0,311	2,57
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4-benzénsulfonyltiofén-2-sulfónamid	0,383	--
4-bróm-5-chlór-N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)tiofén-2-sulfónamid	0,359	2,67
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2,5-dimetyltiofén-3-sulfónamid	0,0956	7,8
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4,5-dichlórtiofén-2-sulfónamid	~ 0,45	~ 4,9
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4-bróm-2,5-dichlórtiofén-3-sulfónamid	~ 0,28	10,4
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2,5-dichlórtiofén-3-sulfónamid	~ 0,39	2,62
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-[3-[1-metyl-5-(trifluórmetyl)pyrazolyl]]tiofén-2-sulfónamid	~ 6,7	~ 0,36
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-benzénsulfonyltiofén-2-sulfónamid	0,570	0,333

	ET _A (μM) [*]	ET _B (μM) [*]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfónamid	0,0208	98,1
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl-5-fenyltiofén-2-sulfónamid	2,55	1,29
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(N-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0054	18,8
N-(4-bróm-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(N-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	--	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(N-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	--	--
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(karboxyl)tiofén-3-sulfónamid	2,64	> ~ 100
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfónamid		
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(N-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0182	~ 170
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(karbometoxy)-tiofén-3-sulfónamid	0,367	--
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(karboxyl)-tiofén-3-sulfónamid	~ 0,6	~ 67
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[N-(4-metoxifyenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,002	2,12
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[N-(3-metoxifyenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,003	5,86
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[N-(2-metoxifyenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0116	13,2
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(N-benzylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,013	12,7
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[N-(4-etylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0016	0,849
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[N-(4-bifenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0376	0,912
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-3-metoxytiofén-2-sulfónamid	2,5	45,5

	ET _A (μ M) [*]	ET _B (μ M) [*]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(4-etylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	3,23	0,0855
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-fenyltiofén-2-sulfónamid	0,0547	11,1
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4-fenyltiofén-2-sulfónamid	0,224	1,17
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)benzo[b]tiofén-2-sulfónamid	7,22	11,1
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-fenyltiofén-3-sulfónamid	--	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(N-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	--	--
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-benzyltiofén-2-sulfónamid	--	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-karboxytiofén-3-sulfónamid	--	--
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(4'-izopropylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	1,6	0,3
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4-(4'-izopropylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	5,5	1,3
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(4'-propylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	5,6	0,51
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2[-(4-tolulylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	< 0,01 **	1,67 **
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[N-(4-izopropylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	< 0,01 **	1,13 **
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-t-butylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,011 **	2,82 **
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-butylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,044 **	2,84 **
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[N-(4-sek-butylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	~ 0,008 **	1,76 **
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-metylbenzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,167	16,6
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-metylbenzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,0486	3,5

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-etylbenzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,0067	5,13
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-n benzylbenzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,0182	~ 1
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-butylbenzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,0226	~ 3
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-i-propylbenzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,005 0,03 [†]	5,7 10,7 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-n-propylbenzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,024 0,074 [†]	7,95 16,6 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-etylbenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,048 [†]	1,1 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,0015 ± 0,0014 0,0074 ± 0,0011 [†]	0,324 ± 0,78 0,939 ± 0,262 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,4,5-trimetoxybenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,013 [†]	1,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-etyl-5-metylbenzo[b]tiofén-3-sulfónamid	1,89 ± 0,431 [†]	54,3 ± 2,6 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,011 ± 0,005 [†]	0,936 ± 0,095 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,4-dimetoxybenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,021 ± 0,017 [†]	2,94 ± 1,32 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(benzo[b]tién-2-yl)tiofén-2-sulfónamid	16 [†]	0,80 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-metoxybenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,051 [†]	1,5 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-metoxybenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,19 [†]	2,2 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(4-chlórbenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,21 [†]	4,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-dimetylaminobenzyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,041 [†] 0,014	1,3 [†] 0,477
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-etylbenzo[b]furán-3-sulfónamid	0,15 [†]	22 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-fenylbenzol[b]tiofénsulfónamid	0,932 [†]	46,8 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-6-metoxo-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]-benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	~ 2 ^{est †}	2,39 [†]
N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,0055 [†]	0,364 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-metoxokarbonyltiofén-3-sulfónamid	0,631	53,2
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4-(4-propylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,962 [†]	0,435 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(fenyltio)tiofén-2-sulfónamid	0,0801 [†]	3,68 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-3-(fenylaminokarbonyl)tiofén-2-sulfónamid	0,163	> 100
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-tolyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,00116 0,0105 [†]	2,93 14 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(4-metoxifenyl)tiofén-2-sulfónamid	8,69 26,3 [†]	0,363 2,4 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(3-metoxifenyl)tiofén-2-sulfónamid	3,26 23,4 [†]	0,776 4,7 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(3-tienyl)tiofén-2-sulfónamid	4,49	0,380
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-metyltiofén-2-sulfónamid	0,651	7,15
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(fenetyl)tiofén-2-sulfónamid	0,16 0,676 [†]	10,77 37,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4-(fenetyl)tiofén-2-sulfónamid	6,64	3,97
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylifenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,00336	11,3
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2,5-dimetyl-4-fenyltiofén-3-sulfónamid	1,40	~ 100
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(metyl)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,188	16,0

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(α-hydroxybenzyl)tiofén-3-sulfónamid	0,337	9,37
N-(4-bróm-5-metyl-3-izoxazolyl)-5-(4-metylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	7,10 15,8 [†]	0,3593 0,25 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-fenyltiofén-2-sulfónamid	3,53 36,6 [†]	0,417 2,4 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-[4-(tifluórmetyl)fenyl]tiofén-2-sulfónamid	6,39 6,31 [†]	0,0835 ,282 [‡]
N,N'-bis{3-[(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)aminosulfonyl]tién-2-yl}močovina	0,0692 0,295 [†]	0,290 1,19 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(hydroxymetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,160 1,55 [†]	44,1 --
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(2-formylfenyl)tiofén-3-sulfónamid	3,46 12,31 [†]	0,529 1,28 ± 0,71 [†]
N,N'-bis{3-[3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-aminosulfonyl]tién-2-yl}močovina	1,01 ± 1,03 2,7 [†]	3,7 ± 2,7 5,9 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metoxyanilínó)metyl]tiofén-3-sulfónamid	0,214 0,933 [†]	5,34 7,7 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(3-aminofenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,537 1,44 [†]	1,07 2,63 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]tiofén-2-sulfónamid	0,794 5,9 [†]	12,0 15,5 [‡]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(3,3-dimetylbutín-1-yl)tiofén-2-sulfónamid	1,12 7,24 [†]	24,0 35,5 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(2-metoxifenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,381	1,097
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(2-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	0,432	0,313
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-karboxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,062 [†]	> 100 [‡]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-karboxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,21 [†]	20 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(aminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,84 [†]	> 100 [‡]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(5-dimetylamino-1-naftyl)sulfonylamino-karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,97 [†]	3,9 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(5-metyl-2-tienyl)tiofén-2-sulfónamid	17 [†]	0,21 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,017 [†]	9,8 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenoxycarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0073 [†]	6,0 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(3,4-metyléndioxy)fenyl]tiofén-2-sulfónamid	0,50 [†]	79 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(3,4-metyléndioxy)benzyl]tiofén-2-sulfónamid	8,1 [†]	3,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-benzyltiofén-2-sulfónamid	1,6 [†]	39 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(3-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	15 [†]	4,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzyl]tiofén-3-sulfónamid	0,27 [†]	7,7 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzoyl]tiofén-3-sulfónamid	2,0 [†]	15 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-hydroxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,013 [†]	38 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenoxycarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	6,1 [†]	> ~50 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(5-etyltién-2-yl)tiofén-2-sulfónamid	24 [†]	7,7 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzoyl]aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,089 [†]	37 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenoxycarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0065 [†]	7,4 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-5-(1-pentynyl)tiofén-2-sulfónamid	29 [†]	5,6 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-5-(5-etyltién-2-yl)tiofén-2-sulfónamid	12 [†]	0,71 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0091 [†]	5,5 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenoxycarbonylamino]-tiofén-3-sulfónamid	0,087 [†]	5,9 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[(2-chlór-3,4-metyléndioxy)-fenoxymetyl]tiofén-3-sulfónamid	13 [†]	0,76 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[<i>trans</i> -(3,4-metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfónamid	0,14 [†]	1,4 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-5-(1-naftyl)tiofén-2-sulfónamid	14 [†]	1,4 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-5-(3-nitrofenyl)tiofén-2-sulfónamid	26 [†]	4,5 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylureido]tiofén-3-sulfónamid	0,57 [†]	1,3 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[(3,4-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,021 [†]	6,5 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-5-(4-metoxycarbonylphenyl)tiofén-2-sulfónamid	> 100 [†]	17 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-5-(4-karboxyfenyl)tiofén-2-sulfónamid	> 100 [†]	31 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-5-(4-tolyl)aminokarbonyl)tiofén-2-sulfónamid	28 [†]	8,6 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-5-(2-metylfuranyl)tiofén-2-sulfónamid	32 [†]	7,5 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyloxykarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	,42 [†]	12 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[2-(3,4-metyléndioxyfenyl)etoxykarbonyl-3-sulfónamid	,23 [†]	6,2 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-{[4-(3,4-metyléndioxybenzyl)piperazín-1-yl]karbonyl}tiofén-3-sulfónamid	20 [†]	> ~ 100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-aminotiofén-3-sulfónamid	14 [†]	6,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-5-(benzyloxymetyl)tiofén-2-sulfónamid	12 [†]	9,0 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-{1-kyano-1-[(3,4-metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid	2,1 [†]	27 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,21 [†]	9,2 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[(3-dimethylamino)fenyloxykarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	1,4 [†]	60 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-1-metylindol-2-sulfónamid	77 [†]	~ 100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(cyklohexyloxykarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,44 [†]	34 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[β-hydroxy(3,4-metyléndioxy)fenyletyl]tiofén-3-sulfónamid	0,053 [†]	16 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-2-karboxyl-1-metylindol-3-sulfónamid	0,59 [†]	104 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[(4-oxacyklohexyl)oxykarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	1,37 [†]	--
N-2-[3,4-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	1,8 [†]	32,5 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid	--	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[(4-tolyl)aminokarbonyl]-1-metylindol-3-sulfónamid	31,3 [†]	14,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[(4-metoxifenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,023 [†]	15 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-1-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]indol-2-sulfónamid	5,29 [†]	18,6 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	122 [†]	9,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxifeny)acetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,043 [†]	10,1 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-2-sulfónamid	1,64 [†]	22,8 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid	1,2 [†]	15 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metyl- <i>trans</i> -styryl)tiofén-2-sulfónamid	0,94 [†]	0,66 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metylfenetyl)tiofén-2-sulfónamid	0,347 [†]	9,4 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylfenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,198 [†]	9,13 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metoxifeny)acetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,030 [†]	19,1 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metylfenetyl)-5-(4-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	6,1 [†]	2,09 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metylbenzyl)-5-(4-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	4,69 [†]	1,56 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metyl- <i>trans</i> -styryl)-5-(4-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	6,9 [†]	1,58 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[β,β-(etyléndioxy)-3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,128 [†]	2,09 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[β-(dimetylamino)-3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid	20,9 [†]	~ 100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[α-hydroxy-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]acetyl]tiofén-3-sulfónamid	2,5 [†]	30 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(5-metyl-3-izoxazolyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,056 [†]	92 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-hydroxyl-6-pyridazinyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,066 [†]	81,3 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[[2-acetyl-4,5-(metyléndioxy)fenyl]aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,010 [†]	31,6 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[[3,4-(metyléndioxy)fenoxymetyl]tiofén-2-sulfónamid	0,513 [†]	9,6 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)(cinamyl)]tiofén-3-sulfónamid	0,26 [†]	0,413 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4,5-dimetoxy-2-metoxykarbonyl)fenyl]aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,55 [†]	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,13 [†]	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[[4,5-dimetoxy-2,4,5-dimetoxy-2-metoxykarbonyl)fenyl]fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	3,80 [†]	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[[2-karboxyl-4,5-(metyléndioxy)fenyl]aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	1,43 [†]	--
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-2-sulfónamid	0,236 [†]	18 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)- <i>trans</i> -styryl]tiofén-2-sulfónamid	0,218 [†]	10 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,106 [†]	40,1 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[[2-acetyl-4,5-(metyléndioxy)fenyl]aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,032 [†]	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[4-metoxy-2-metyl)fenyl]aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,027 [†]	0,14 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[[2-kyano-4,5-dimetoxyfenyl]aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0039 [†]	12,2 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(4-tolylacetyl)fenyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0027 [†]	29,2 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0273 [†]	12,2 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetoxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,158 [†]	63,1 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metyl-6-pyridyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,023 [†]	43,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-hydroxy-4-metylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	,006 [†]	--
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-kyano-4,5-(metyléndioxy)fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0034 [†]	40,4 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0030 [†]	355 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-karboxamid-4,5-dimetoxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,011 [†]	61 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0027 [†]	17,4 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0004 [†]	4,8 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0008 [†] ''	3,6 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)]fenylaminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid	0,0073 [†]	9,2
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0032 [†]	9 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-acetoxyetyl)-fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0045 [†]	25,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-hydroxyetyl)-fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0056 [†]	16,8 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,5-dimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,045 [†]	17,7 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,5-dimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,007 [†]	18 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metánsulfonylaminometyl]-4,5-(metyléndioxy)-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0068 [†]	19,8 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-kyanometyl]-4,5-(metyléndioxy)-6-kyanometyl]-fenylaminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid	0,0038 [†]	25 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-hydroxypropyl-4,5-(metyléndioxy)-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0073 [†]	8,3 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)cinamyl)tiofén-2-sulfónamid	~ 0,1 ^{†*}	~ 6 ^{†*}
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenetyl)tiofén-2-sulfónamid	~ 0,1 ^{†*}	~ 5 ^{†*}
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[[2-propyl-4,5-(metyléndioxy)fenóxy]metyl)tiofén-2-sulfónamid	~ 0,2 ^{†*}	~ 1,5 ^{†*}
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-acetoxetoxi)]-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	~ 0,02 ^{†*}	~ 18 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-hydroxetoxi)]-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	~ 0,01 ^{†*}	~ 18 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-kyano-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	~ 0,3 ^{†*}	~ 0,7 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{2-[(dimetylamino)karbonylmetyl]-4,5-(metyléndioxy)fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,009 [†]	13,8 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylhydroxyimino)tiofén-3-sulfónamid	0,794 [†]	6,49 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0619 [†]	8,90 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[2-(hydroxymetyl)-4,5-(metyléndioxy)cinamyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0795 [†]	3,24 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[2-[(tetrahydro-4H-pyrán-2-ylxoy)metyl]-4,5-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-2-sulfónamid	0,0967 [†]	4,14
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4-dimetylfenetyl)tiofén-2-sulfónamid	0,1006 [†]	4,30 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4-dimetylcinamyl)tiofén-2-sulfónamid	0,180 [†]	2,97 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetylcinamyl)tiofén-3-sulfónamid	0,166 [†]	2,97 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(2,4-dimetylfenoxy)metyl]tiofén-2-sulfónamid	0,346 [†]	7,45 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid	0,308 [†]	4,48 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(fenylaminokarbonyl)tiofén-2-sulfónamid	28,1 [†]	60,6 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[β-acetoxo-2-metyl-4,5-(metyléndioxy)-styryl]tiofén-3-sulfónamid	0,00544	3,74 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,3,4-trimetoxy-6-kyano)fenylaminokarbonyl]-tiofén-3-sulfónamid	0,000169 [†]	12,5 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-(kyano)fenyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	6,33 [†]	8,82 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid	0,550 [†]	52,6 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	0,324 [†]	55,1 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(3-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	0,832 [†]	21,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-tolyl)tiofén-2-sulfónamid	0,302 [†]	31 % @ 100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(3-metoxifenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,334 [†]	**
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(3-metoxifenyl)tiofén-2-sulfónamid	1,32 [†]	56,3 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-metoxifenyl)tiofén-2-sulfónamid	1,71 [†]	59,1 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-etylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,184	43,9 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-propylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0873	8,48 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izopropylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,218	28,3 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-butylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,160	6,11 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,00328 [†]	34,3 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,000626 [†]	8,27 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,000238 [†]	3,82 [†]
N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,000625 [†]	3,69 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0804 [†]	3,28 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetylfenetyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0555 [†]	3,48 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxycarbonyl-2,6-dimetyl)-fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,000266 [†]	9,78 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(fenoxykarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	4,41 [†]	31 % @ 100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(fenoxykarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	2,71 [†]	20 % @ 100 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[[3,4-(metyléndioxy)fenoxy]karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	3,61 [†]	30 % @ 100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-metyl-fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,684 [†]	105 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metyl-fenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	1,20 [†]	111 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetylfoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,291 [†]	43,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-metoxylfoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,761 [†]	29 % @ 100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metoxylfoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,79 [†]	90 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxylfoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	1,73 [†]	111 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxylfoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	5,88 [†]	13 % @ 100 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxylfoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	2,5 [†]	33 % @ 100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylfoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	3,2 [†]	43 % @ 100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetylfoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,648 [†]	68,5 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetylfoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,274 [†]	21 % @ 100 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[[2-propyl-4,5-(metyléndioxy)foxy]karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,138 [†]	11,9 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxylkarbonyl-2,4,6-trimetylfenylamino-karbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,000321 [†] 0,00092 [†]	16,5 [†] --
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4-dimetylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,100 [†]	60,3 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(fenoxykarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	2,85 [†]	31 % [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izobutylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0823 [†]	2,76 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izopentylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,155 [†]	3,31 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(2,4,6-trimetylfoxy)metyl]tiofén-2-sulfónamid	0,0457 [†]	4,68 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0562 [†]	3,39 [†]

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4,6-trimetylcinamyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0490 [†]	1,86 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-metyl-4-propylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0468 [†]	3,63 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izobutyl-2-metylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,0468 [†]	1,66 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izopentyl-2-metylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,107 [†]	2,40 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[[3,4-(metyléndioxy)fenoxymetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,302 [†]	6,61 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[[4,5-(metyléndioxy)-2-propylfenoxymetyl]tiofén-3-sulfónamid	0,107 [†]	0,407 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0417 [†]	1,23 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4,6-trimetylfenyl)tiofén-2-sulfónamid	0,055 [†]	1,62 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxymetyl)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,537 [†]	8 % @ 100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxymetyl)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,0776 [†]	30,2 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxymetyl)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid	0,479 [†]	24,5 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0006 [†]	~ 45 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0015 [†]	~ > 100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-acetoxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0006 [†]	> > 100 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	0,0004 [†]	~ 80 [†]

* výsledky sú všeobecne stredom dvoch až piatich pokusov

** predbežné výsledky alebo výsledky, pri ktorých sa jedna alebo niekoľko hodnôt stanovuje aproximatívne

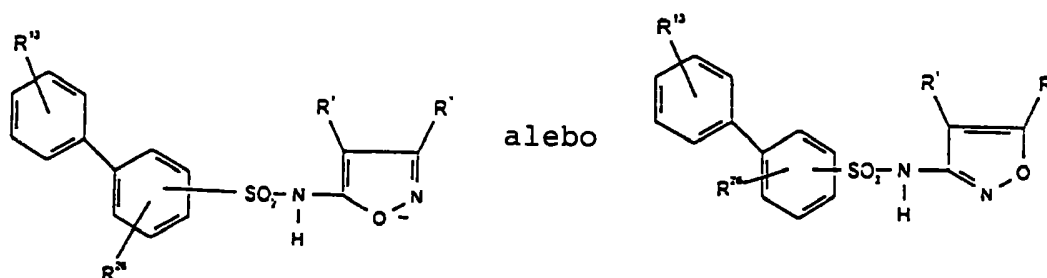
¹ testy vykonávané pri inkubácii pri 24 °C; ako je opísané v prípadoch, inkubácia pri vyššej teplote znižuje aktivitu dva až desaťnásobne v porovnaní s aktivitou pri teplote 4 °C,

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

Samozrejme sa 4-bróm alebo 4-chlór môže nahradiť iným atómom halogénu v polohe 4 alebo iným vhodným substituentom pre R¹ ako je alkylová skupina, najmä alkylová skupina s približne 1 až 15 atómami uhlíka v reťazci.

2. Ar² je substituovaná 4-bifenylová skupina

Vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I, kde znamená Ar¹ N-(5-izoxazolyl)ovú alebo N-(3-izoxazolyl)ovú skupinu a Ar² je volený z bifenylových derivátov. Tieto zlúčeniny majú všeobecný vzorec VII



kde znamená R²⁶ a R¹³ od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu hydroxylovú, skupinu HOHN, aminoskupinu, nitroskupinu, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylalkylovú, arylovú, heteroarylovú, alkoxykupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, halogénalkoxykupinu, halogénalkylovú skupinu, skupinu alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, aryloxykupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, sulfinylovú, arylsulfonylovú, halogénalkylovú, halogénarylovú, alkoxykarbonylovú, karbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, arylkarbonylovú, formylovú, substituovanú alebo nesubstituovanú amidoskupinu, substituovanú alebo nesubstituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový a alkinylový podiel obsahuje 1 až 14 atómov uhlíka, výhodne 1 až 6 atómov uhlíka a má priamy, rozvetvený alebo cyklický

reťazec a arylový podiel obsahuje približne 4 až približne 16 atómov uhlíka, výhodne 4 až 10 atómov uhlíka. Symboly R^{13} a R^{26} znamenajú výhodne skupinu volenú zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu alebo atóm halogénu. Znovu Ar^2 môže byť substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentami volenými od seba nezávisle zo súboru zahŕňajúceho skupinu symbolu R^{26} a R^{13} a R^1 a R^2 majú vyššie uvedený význam.

Podľa jedného uskutočnenia sú bifenylylsulfónamidy substituované 4-bifenylylsulfónamidmi, R^{13} je výhodne v polohe para a R^{26} , ak neznamená atóm vodíka, je v akejkol'vek polohe okrem polohy 2.

Podľa výhodnejšieho uskutočnenia znamená R^1 atóm halogénu alebo metylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 9 až 13 atómami uhlíka. R^1 znamená atóm halogénu, skupinu metylovú, etylovú, trifluórmetylovú, pentafluóretylovú, n-propylovú a cyklopropylovú, výhodne atóm halogénu alebo metylovú skupinu a R^2 atóm vodíka, skupinu metylovú, etylovú, trifluórmetylovú, pentafluóretylovú, n-propylovú a cyklopropylovú, pričom výhodnejšie znamená R^1 atóm halogénu alebo skupinu metylovú a R^2 atóm vodíka, skupinu metylovú, etylovú alebo trifluórmetylovú.

Podľa výhodnejšieho uskutočnenia znamená R^1 atóm chlóru alebo brómu a ak je výhodnejšia väčšia ET_B aktivita, vyššiu alkylovú skupinu (C_9H_{19} až $C_{13}H_{27}$) a R^2 atóm vodíka, skupinu metylovú, etylovú alebo trifluórmetylovú, pentafluóretylovú, n-propylovú, cyklopropylovú, $n-C_{13}H_{27}$ až $n-C_9H_{19}$. Podľa ešte výhodnejšieho uskutočnenia znamená R^1 atóm brómu, chlóru alebo skupinu C_9H_{19} až $C_{13}H_{27}$ a R^2 atóm vodíka, skupinu metylovú, etylovú alebo trifluórmetylovú.

Bifenylové zlúčeniny podľa vynálezu sú všeobecne ET_B aktívne alebo ET_B selektívne (napríklad tabuľka II). Znamená to, že tieto zlúčeniny inhibujú viazanie endotelínu na ET_B receptory v koncentrácii približne 10 krát až 30 krát menšej ako inhibujú viazanie endotelínu na ET_A receptory. Najmä 4-bifenylylsulfónamidy sú ET_B selektívne.

Všeobecne podľa všetkých uskutočnení 4-halogénizoxazolsulfónamidy vykazujú podstatne zvýšenú aktivitu so zreteľom na aspoň jeden ET receptor (približne 2 krát až 20 krát väčšiu aktivitu) podľa výsledkov testov ako zlúčeniny podľa vynálezu pri viazaní na ET_A a/alebo ET_B receptory, v porovnaní so zodpovedajúcimi sulfónamidmi, v ktorých substituent v polohe 4 izoxazolylového podielu je iný ako atóm halogénu, napríklad alkylová skupina. Napríklad IC_{50} N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-

bifenylsulfónamidu pre ET_A receptory je približne $0,008 \mu\text{M}$, zatiaľ čo IC_{50} N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-bifenylsulfónamidu pre ET_A receptory je približne $0,0016 \mu\text{M}$ (tabuľka II) a (3) IC_{50} N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-3-bifenylsulfónamidu pre ET_B receptory je približne $3,48 \mu\text{M}$; zatiaľ čo IC_{50} N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-bifenylsulfónamidu pre ET_B receptory je približne $0,76 \mu\text{M}$ a IC_{50} N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-bifenylsulfónamidu pre ET_B receptory je približne $0,793 \mu\text{M}$ (tabuľka II).

Príkladnými bifenylsulfónamidmi sú nasledujúce zlúčeniny a zlúčeniny uvedené v tabuľke II, pričom nasledujúci výpočet nie je myslený ako akékoľvek obmedzenie:

- N-(3-metyl-5-izoxazolyl)-4'-metylfenyl-4-bifenylsulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4'-metylfenyl-4-bifenylsulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-4'-metylfenyl-4-bifenylsulfónamid,
- (3-metyl-5-izoxazolyl)-4'-trifluórfenyl-4-bifenylsulfónamid,
- (4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4'-trifluórfenyl-4-bifenylsulfónamid,
- (3-metyl-5-izoxazolyl)-4'-metoxyfenyl-4-bifenylsulfónamid,
- (4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4'-metoxyfenyl-4-bifenylsulfónamid,
- (4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3'-metoxyfenyl-4-bifenylsulfónamid,
- (4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2'-metoxyfenyl-4-bifenylsulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3', 4'-metyléndioxyfenyl-4-bifenylsulfónamid a
- (4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3'-metylfenyl-4-bifenylsulfónamid.

Vynález zahŕňa aj zodpovedajúce 4-chlórizoxazolylové alebo 4-fluórizoxazolylové zlúčeniny.

Príkladné bifenylové zlúčeniny sa testovali príkladnými testami (opísané v praktických príkladoch uskutočnenia vynálezu) na doloženie účinnosti alebo na porovnanie so zlúčeninami podľa vynálezu, bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, pričom výsledky testov sú uvedené v tabuľke II.

Tabuľka II

	ET _A (μM) [†]	ET _B (μM) [*]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4-bifenylsulfónamid	3,3 49 [†]	~ 0,17 1,23 [†]
N-(4-bróm-5-metyl-3-izoxazolyl)-4-bifenylsulfónamid	6,4 ± 2 49 [†]	0,29 ± 0,02 1,78 [†]
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-4-bifenylsulfónamid	4,93 ± 3	0,29 ± 0,1
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-4-bifenylsulfónamid	9,9 ± 1,4 6,3 [†]	0,77 ± 0,32 0,15 [†]
N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-4-bifenylsulfónamid	3,7 18,6 [†]	0,23 ± 0,01 1,29 [†]
N-(4-metyl-3-trifluórmetyl-5-izoxazolyl)-4-bifenylsulfónamid	19,0 --	1,7 5,62 [†]
N-(4-tridecyl-3-trifluórmetyl-5-izoxazolyl)-4-bifenylsulfónamid	34,0 ± 9 33,0 [†]	0,99 ± 0,2 0,95 [†]
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-bifenylsulfónamid	0,0083 ± 0,0014	12,8
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-bifenylsulfónamid	0,00127 ^{**}	8,54 ^{**}
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-bifenylsulfónamid	0,00123 ^{**}	~ 14 ^{**}
N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-3-bifenylsulfónamid	> 0,03 ^{**}	3,48 ^{**}
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-bifenylsulfónamid	~ 0,03 ^{**}	0,76 ^{**}
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-bifenylsulfónamid	> 0,03 ^{**}	0,793 ^{**}
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4'-metylfenyl-4-bifenylsulfónamid	14,53 ± 9,6 22,17 ± 3,77 [†]	0,046 ± 0,044 0,168 ± 0,0032 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4'-trifluórfenyl-4-bifenylsulfónamid	5,4 ± 0,3 25,9 ± 13,7 [†]	0,083 ± 0,02 0,71 ± 0,43 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4'-metoxyfenyl-4-bifenylsulfónamid	14,7 ± 5,6 121,5 ± 2,12 [†]	1,15 ± 0,44 3,94 ± 0,89 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3'-metoxyfenyl-4-bifenylsulfónamid	4,97 ± 3,4 162,6 ± 7,14 [†]	0,66 ± 0,25 2,08 ± 0,23 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2'-metoxyfenyl-4-bifenylsulfónamid	3,3 ± 3,5	0,41 ± 0,14
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3',4'-metyléndioxyfenyl-4-bifenylsulfónamid	38,2 ± 4,95 [†]	3,0 ± 0,78 [†]
N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3'-metylfenyl-4-bifenylsulfónamid	--	--

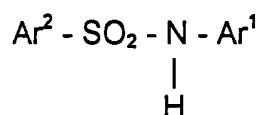
- * výsledky jednej, dvoch alebo troch skúšok s rovnakou zlúčeninou,
- ** predbežné výsledky

Výhodnými sú zlúčeniny, kde znamená Ar^2 4-bifenylovú skupinu a so zreteľom na všeobecný vzorec VII je aspoň jeden substituent R^{13} v polohe para. Výhodnými substituentami sú nižšia alkylová skupina, nižšia halogénalkylová skupina a nižšia alkoxy skupina. Také zlúčeniny sú ET_B aktívne.

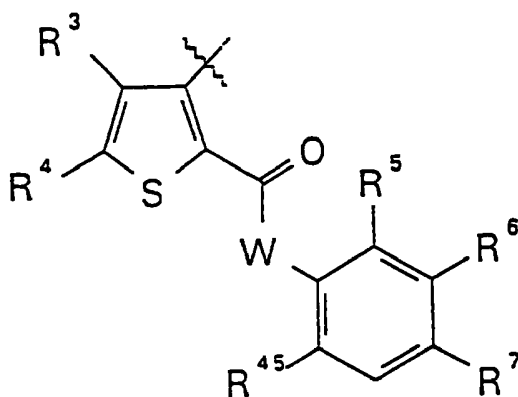
Spôsob prípravy vyššie uvedených a iných zlúčenín, ktoré majú požadované aktivity, je opísaný v príkladoch.

B. Sulfónamidy a deriváty sulfónamidu

Vynález sa dotýka aj sulfónamidov a derivátov sulfónamidov. Tieto zlúčeniny sú aktívne pri testoch, pri ktorých sa meria endotelínová aktivita antagonistov. Sulfónamidy majú všeobecný vzorec



kde Ar^1 znamená izoxazolylovú skupinu a AR^2 skupinu všeobecného vzorca



kde znamená

R^3 a R^4 atóm vodíka, alebo substituenty, ktoré podporujú znášanlivosť zlúčenín (menením farmakokinetického profilu zlúčeniny); takýmito skupinami sú od seba nezávisle atóm halogénu, kyanoskupina, kyanoalkylová skupina, skupina $C(O)R^{41}$, skupina alkylová, alkenylová, cykloalkylová alebo arylová skupina,

alebo R^3 a R^4 spolu tvoria alkylénovú skupinu,

W atóm kyslíka, iminoskupinu alebo metylénovú skupinu,

R^5 , R^6 a R^7 od seba nezávisle skupinu zo súboru (i) alebo (ii),

(i) R^6 znamená atóm vodíka, nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, nesubstituovanú alkoxykupinu, skupinu $C(O)R^{41}$, karbamoyloxyskupinu alebo alkoxykarbonyloxyskupinu a

R^5 a R^7 od seba nezávisle atóm vodíka, nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, $C(O)R^{41}$, karbamoyloxyskupinu alebo alkoxykarbonyloxyskupinu, alebo

(ii) ak aspoň jeden zo symbol R^3 a R^4 neznamená atóm vodíka, môže akýkoľvek z nich vytvárať alkyléndioxyskupinu a druhý znamenať skupinu zo súboru skupín (i),

R^{45} znamená skupinu alkylovú, $C(O)R^{41}$, $(CH_2)_xOH$ a $CH(OH)(CH_2)_xCH_3$, kde znamená x 0 až 6, $S(O)_nR^{41}$, kde znamená n 0 až 2 a $C(=NR^{43})R^{41}$,

R^{41} znamená skupinu alkylovú, arylovú, heteroarylovú, aralkylovú, heteroaralkylovú, cykloalkylovú, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, arylaminoskupinu, diarylaminoskupinu, arylalkylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, arylsulfonylaminoskupinu, alkylsulfonylalkylaminoskupinu, alkylsulfonylarylaminoskupinu, arylsulfonylalkylaminoskupinu alebo arylsulfonylarylaminoskupinu a

R^{43} znamená skupinu hydroxylovú, alkoxykupinu, skupinu alkylovú alebo arylovú, pričom skupiny

R^{41} a R^{43} sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami zo súboru skupín Y, zahŕňajúceho alkoxykupinu, skupinu halogenidovú, pseudohalogenidovú, alkylkarbonylovú, arylkarbonylovú, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, karboxylovú, alkoxykarbonylovú, aryloxykarbonylovú skupinu alebo hydroxykupinu.

Význam majú aj zodpovedajúce 3-acyl-2-tiofénsulfónamidy.

Tieto zlúčeniny prejavujú vyššiu mocnosť, účinnosť, biologickú dostupnosť, *in vivo* polčas a/alebo stabilitu v porovnaní so zlúčeninami, v ktorých arylová skupina má viac ako dva vodíkové substituenty, bez toxikologického pôsobenia spojeného s hydrofobicitou (tabuľka IV). Okrem toho tieto zlúčeniny vykazujú dobré profily pri štandardných testoch toxicity *in vivo*.

Zistilo sa, že pre *in vivo* podávanie je žiaduce dosiahnuť vhodný stupeň hydrofilicity, ktorý znižuje možné hemolytické vlastnosti zlúčenín. Zistilo sa napríklad, že sa to dosahuje, keď je arylová skupina tetra, penta alebo hexasubstituovaná, výhodne pentasubstituovaná. Ak je arylová skupina tetrasubstituovaná, je výhodné, aby bola substituovaná v polohe 2, 4 a 6 a aby jedným zo substituentov bola polárna skupina, ako je napríklad skupina hydroxylová, acetoxyskupina, karboxylová a karboxamidová skupina. Taká substitúcia podporuje endotelínovú aktivitu antagonistov a hydrofilicitu zlúčenín. Ak je arylová skupina substituovaná v polohe 2, 4 a 6 nepolárnymi skupinami, napríklad alkylovými skupinami, predovšetkým metylovými skupinami, je arylová skupina výhodne penta alebo hexasubstituovaná. V prípade pentasubstituovaných arylových skupín má byť piaty substituent v polohe 3 a má to byť výhodne polárna skupina, ako je napríklad skupina hydroxylová, acetoxyskupina, karboxylová a karboxamidová skupina. Taká substitúcia je výhodná na dosiahnutie najvyššej aktivity na terapeutické účely.

Takou substitúciou sa získajú zlúčeniny s dobrou biologickou dostupnosťou, s dlhým polčasom *a*/alebo s dobrou účinnosťou *in vivo*. So zreteľom na vyššie uvedené môžu sa empiricky stanoviť iné takéto optimálne systémy substituentov s použitím vhodných zvieracích modelov.

Ako je vyššie uvedené, zlúčeniny podľa vynálezu majú zlepšenú znášateľnosť v porovnaní s obdobnými zlúčeninami, známymi zo stavu techniky. Taká zlepšená znášateľnosť sa prejavuje zmenou farmakokinetického profilu zlúčenín. Farmakokinetický profil je založený na rade faktorov vrátane napríklad biologickej dostupnosti, polčasu *in vivo*, účinnosti *in vivo*, moci, stability a receptorovej selektivity.

Podľa istých uskutočnení sa zlúčeniny volia s podmienkou, že aspoň jeden zo symbolov R^5 , R^6 a R^7 znamená atóm vodíka a zlúčeninou nie je

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid, alebo

- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylferoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid.

Podľa iného uskutočnenia sa sulfónamidy volia za ďalšej podmienky, že zlúčeninou nie je

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxo-2,4,6-trimetylferylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylferylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylferylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid alebo
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylferylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid.

Výhodnými sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená R^3 a R^4 od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu, atóm halogénu, kyanoskupinu, kyanometylovú skupinu, acetylovú skupinu alebo cykloalkylovú skupinu alebo spolu vytvárajú alkylénovú skupinu,

R^5 , R^6 a R^7 od seba nezávisle znamenajú skupinu zo súboru (i) alebo (ii), pričom aspoň jeden zo symbolov R^5 , R^6 a R^7 musia znamenať atóm vodíka:

(i) R^6 znamená atóm vodíka, nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, nesubstituovanú alkoxykupinu, skupinu $C(O)R^{41}$, karbamoyloxyskupinu alebo alkoxykarbonyloxyskupinu a

R^5 a R^7 od seba nezávisle atóm vodíka, nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, $C(O)R^{41}$, karbamoyloxyskupinu alebo alkoxykarbonyloxyskupinu alebo

(ii) ak aspoň jeden symbol R^3 a R^4 neznamená atóm vodíka, môže akýkoľvek z nich vytvárať metyléndioxykupinu a druhý znamenať skupinu zo súboru skupín (i),

x znamená 0 alebo 1, n 2 a

R^{41} znamená skupinu alkylovú, cykloalkylovú, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, arylaminoskupinu, diarylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu alebo arylsulfonylaminoskupinu,

R^{43} znamená skupinu hydroxylovú alebo alkoxykupinu, s podmienkou, že zlúčeninou nie je

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid, alebo
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid.

Najmä sú výhodnými zlúčeniny, kde znamená Ar^1 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylóvú skupinu, R^3 a R^4 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu metylovú, cyklopropylovú, atóm fluóru, chlóru, kyanoskupinu, skupinu kyanometylovú alebo acetylovú alebo spoločne skupinu butylénovú,

R^5 , R^6 a R^7 od seba nezávisle znamenajú skupinu zo súboru (i) alebo (ii), pričom aspoň jeden symbol R^5 , R^6 a R^7 musí znamenať atóm vodíka:

(i) R^6 znamená atóm vodíka, skupinu metylovú, hydroxylovú, metoxyskupinu, skupinu acetylovú, karbamoyloxyskupinu alebo metoxykarbonyloxyskupinu a

R^5 a R^7 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu metylovú, hydroxylovú, acetylovú, karbamoyloxyskupinu alebo metoxykarbonyloxyskupinu, alebo

(ii) ak aspoň jeden symbol R^3 a R^4 neznamená atóm vodíka, môže R^6 a R^7 vytvárať metyléndioxyskupinu a R^5 znamenať skupinu zo súboru skupín (i) a

R^{45} znamená skupinu acetylovú, propanoylovú, 2-metylpropanoylovú, cyklopropylkarbonylovú, benzoylovú, cyklohexylkarbonylovú, metylovú, 1-hydroxy-1-etylovú, hydroxymetylovú, metoxyacetylovú, fluóracetylovú, karboxyacetylovú, hydroxyacetylovú, oximinoacetylovú alebo SO_2R^{41} ,

s podmienkou, že zlúčeninou nie je

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid alebo

- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylferoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid.

Výhodnými sú najmä zlúčeniny zo súboru zahŕňajúceho

- N-(2-acetyl-4,6-dimetylferyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-benzoyl-4,6-dimetylferyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-hydroxyetánimidoyl)-4,6-dimetylferyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylferyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylferyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-cyklohexylkarbonyl)-4,6-dimetylferyl-2-tiofénkarboxamid
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylferyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylferylkarbamát,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylferylmetylkarbonát,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxo-2,4,6-trimetylferyl)acetyl)-3-tiofénsulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylferyl)acetyl)-3-tiofénsulfónamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxy-1-metyletyl)-4,6-dimetylferyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-4,6-dimetylferyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2,6-diacetyl)-4-metylferyl)-2-tiofénkarboxamid,

- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfoxy)-N-(2-(2-metoxycetyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(2-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-3,5-dimetylfenyl)-3-oxopropánová kyselina,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-glykoly-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-metylsulfonyl)fenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((metylamino)sulfonyl)fenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((dimetylamino)sulfonyl)fenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-(((metylsulfonyl)amino)karbonyl)fenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-fluóracetyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-hydroxyetánimidoyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklohexylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(5-metyltienyl))karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylkarbamát,

- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(5-metyltienyl))karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylmetylkarbonát,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxi-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-5-metyl-3-tiofénsulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-hydroxi-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-5-metyl-3-tiofénsulfónamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxi-1-metyletyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2,6-diacetyl)-4-metylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-metoxiacetyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(2-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(5-metyltienyl)karbonyl)amino)-3,5-dimetylfenyl)-3-oxopropánová kyselina,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-glykoly-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-metylsulfonyl)fenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((metylamino)sulfonyl)fenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((dimetylamino)sulfonyl)fenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-(((metylsulfonyl)amino)karbonyl)fenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-fluóracetyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(6-acetyl-4-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(4-acetyl-6-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,

- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-hydroxyetánimidoyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklohexylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(4-metyltienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenyl)karbamát,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(4-metyltienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylmetylkarbonát,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxo-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-4-metyl-3-tiofénsulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-4-metyl-3-tiofénsulfónamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxy-1-metyletyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2,6-diacetyl)-4-metylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-metoxoacetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(2-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-(2-(4-metyltienyl)karbonyl)amino)-3,5-dimetylfenyl-3-oxopropánová kyselina,

- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-glykoly-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-metylsulfonyl)fenyl-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((metylamino)sulfonyl)fenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((dimetylamino)sulfonyl)fenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-(((metylsulfonyl)amino)karbonyl)fenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-fluóracetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(6-acetyl-4-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(4-acetyl-6-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-hydroxyetánimidoyl)-4,6-dimetylfenyl-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklohexylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(4,5-dimetyl-tienyl))karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylkarbamát,

- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(4,5-dimetyltienyl))karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylmetylkarbonát,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxo-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-4,5-dimetyl-3-tiofénsulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-4,5-dimetyl-3-tiofénsulfónamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxy-1-metyletyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2,6-diacetyl)-4-metylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-metoxiacetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(2-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(4,5-dimetyltienyl)karbonyl)amino)-3,5-dimetylfenyl-3-oxopropánová kyselina,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-glykoly-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-metylsulfonyl)fenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((metylamino)sulfonyl)fenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((dimetylamino)sulfonyl)fenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-(((metylsulfonyl)amino)karbonyl)fenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-fluóracetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(6-acetyl-4-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(4-acetyl-6-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid.

Ako výhodné sa uvádzajú aj nasledujúce zlúčeniny:

- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-cyklopropyl-2-tiofénkarboxamid,
- 5-acetyl-(N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-kyano-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-(kyanometyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-fluór-2-tiofénkarboxamid
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-chlór-2-tiofénkarboxamid a
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-5-chlór-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofén-2-karboxamid.

Výhodné sú zlúčeniny, kde W znamená atóm kyslíka alebo metylénovú skupinu. Sulfónamidy sú teda 2-fenoxykarbonyl-3-sulfónamidové, 3-fenoxykarbonyl-2-sulfónamidové, 2-fenylacetyl-3-sulfónamidové a 3-fenylacetyl-2-sulfónamidové deriváty vyššie uvedených zlúčenín.

V tabuľke III sú príkladné zlúčeniny podľa vynálezu a doklady, že zlúčeniny majú pôsobenia ako endotelínové receptorové antagonisty. Výhodnejšími zlúčeninami podľa tabuľky III sú zlúčeniny, ktoré majú najvyššiu aktivitu a výhodnými substituentami sú substituenty zlúčenín s najvyššou aktivitou. Hodnoty v tabuľke sú príkladné a nie sú myslené ako akékoľvek obmedzenie vynálezu.

Tabuľka III

	ET _A (μM)*	ET _A / ET _B
N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid	0,00055 [†]	34000 [†]
3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid	0,00111 [†]	14000 [†]
N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid	0,00426 [†]	6000 [†]
N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid	0,00294 [†]	9000 [†]
3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-2-tiofénkarboxamid	0,00061 [†]	21000 [†]
3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid	0,00036 [†]	45000 [†]
3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklohexylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid	0,0149 [†]	1300 [†]
3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenyl metyl karbonát	0,00075 [†]	--
3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylkarbamát	0,00545 [†]	--

* výsledky sú všeobecne stredom dvoch až piatich pokusov

[†] testy vykonávané pri inkubácii pri 24 °C; ako je opísané v príkladoch inkubácie pri vyššej teplote znižuje aktivitu dva až desaťnásobne v porovnaní s aktivitou pri teplote 4 °C,

– hodnoty nie sú dostupné alebo sú namerané ako inhibície @ 100 μM

[†] ET_A/ET_B selektivita

V tabuľke IV sú uvedené hodnoty orálneho polčasu, biologickej dostupnosti a *in vivo* aktivity vybraných príkladných zlúčenín. Aktivity *in vivo* sa merajú na modeli pulmonárnej hypertenzie a sú mierou aktivity zlúčenín vo vybraných dávkach. Ako uvádza tabuľka IV, majú zlúčeniny zlepšený polčas pri orálnom podávaní, zlepšenú biologickú dostupnosť a/alebo *in vivo* aktivitu v porovnaní so zlúčeninami známymi zo

stavu techniky (napríklad PCT medzinárodná uverejnená prihláška vynálezu číslo WO 96/31492).

Tabuľka IV

	P_{app}^a	$POt_{1/2}$ u krýs ^b	vrchol hladiny v plazme ^c	účinnosť in vivo ^d
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metylendioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid	2,32	4,1	173	++
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,3,4-trimetoxy-6-kyano)fenylaminokarbonyl]-tiofén-3-sulfónamid	0,58			
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	1,78	3,4	40,2	++
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	1,10			
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid	1,56	1,5	3	- / +
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonylamino-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid		5,9	2,6	
N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid		3,9	20	++
N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid	40 %	8,6	57	++ ^e
3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid		5,4	59	
3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid		5,5	53	

^a $\times 10^6$ cm/s

++ účinná pri 5 mg/kg

^b v hodinách

+ účinná pri 15 mg/kg

^c v μ g/ml

– žiadny účinok pri 5 mg/kg

^d model pulmonárnej hypertenzie

^e účinná pri 0,3 mg/kg *in vivo*

C. Príprava zlúčenín

Spôsob prípravy neutrálnych (teda voľných) sulfónamidových zlúčenín, ktoré majú požadované aktivity je opísaný v patentovej literatúre (americký patentový spis číslo US 5 464 853, 5 594 021, 5 591 761, 5 571 821, 5 514 691, 5 464 853, v súčasne podávanej americkej prihláške vynálezu číslo 8/721183 a 08/847797 a vo zverejnenej medzinárodnej prihláške vynálezu číslo WO 96/31492 a WO 97/27979. Príkladné spôsoby prípravy sú opísané v príkladoch. Zlúčeniny, ktorých príprava nie je explicitne uvedená tu alebo v uvedených patentových spisoch, môžu byť pripravené rutinnou modifikáciou jedného alebo niekoľkých spôsobov opísaných v príkladoch, náhradou vhodnými dostupnými reakčnými činidlami.

Soli, kyseliny alebo ich deriváty je možné syntetizovať ako je tu uvedené, alebo inými spôsobmi, ktoré sú známe pracovníkom v odbore.

1. Neutrálne zlúčeniny

Všeobecne príprava zahŕňa kondenzáciu sulfonylchloridu s aminoizoxazolom v suchom pyridíne alebo v tetrahydrofuráne (THF) a hydridu sodného. Sulfonylchloridy a amizoizoxazoly môžu byť buď získané obchodne alebo môžu byť syntetizované spôsobmi opísanými v príkladoch alebo použitím iných spôsobov, ktoré sú známe pracovníkom v odbore (napríklad americký patentový spis číslo US 4 659 369, 4 861 366 a 4 753 672).

N-(akylizoxazolyl)sulfónamidy je možné pripraviť kondenzáciou aminoizoxazolu so sulfonylchloridom v suchom pyridíne za prítomnosti alebo neprítomnosti 4-(dimetylamino)pyridínu ako katalyzátora. N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)sulfónamid a N-(4,5-dimetyl-3-izoxazolyl)sulfónamidy sa môžu pripravovať zo zodpovedajúceho aminodimetylizoxazolu, ako je 5-amino-3,4-dimetylizoxazol. Napríklad N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfónamid sa pripraví z 2-metoxycarbonyltiofén-3-sulfonylchloridu a z 5-amino-3,4-dimetylizoxazolu v suchom pyridíne.

N-(4-halogénizoxazolyl)sulfónamidy je možné pripraviť kondenzáciou amino-4-halogénizoxazolu so sulfonylchloridom v tetrahydrofuráne s hydridom sodným ako zásadou. Napríklad N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)tiofén-2-sulfónamid sa pripravuje

z 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu a z tiofén-2-sulfonychloridu v tetrahydrofuráne a z hydridu sodného. N-(4-bróm-3-metyl-5-(3-izoxazoly)tiofén-2-sulfónamid sa pripravuje z 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu a z 5-(3-izoxazoly)tiofén-2-sulfonylchloridu.

Alternatívne sa môžu pripravovať zlúčeniny, v ktorých znamená Ar² skupinu tienylovú, furylovú a pyrolovú reakciou vhodného sulfonylchloridu s 5-aminoizoxazolom substituovaným v polohe 3 a 4, ako je 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazol, v tetrahydrofuráne obsahujúcom zásadu, napríklad hydrid sodný. Po zreagovaní sa tetrahydrofurán odstráni pri zníženom tlaku, zvyšok sa rozpustí vo vode, okyslí sa a extrahuje sa metylénchloridom. Organická vrstva sa premyje a vysuší sa bezvodým síranom horečnatým, rozpúšťadlá sa odparia a zvyšok sa čistí rekryštalizovaním zo systému hexány/etylacetát za získania čistého produktu.

Tieto sulfónamidy je možné pripravovať zo zodpovedajúceho sulfonylchloridu a aminoizoxazolu v pyridíne za prítomnosti alebo v neprítomnosti katalytického množstva 4-dimetylaminopyridínu (DMPA). V niektorých prípadoch sa získa ako hlavný výhradný produkt bis-sulfonylová zlúčenina. Bis-sulfonylované produkty je možné ľahko hydrolyzovať za získania sulfónamidov pomocou vodného hydroxidu sodného a vhodného ko-rozpúšťadla, ako je metanol alebo tetrahydrofurán zvyčajne pri laboratórnej teplote.

Inými príkladmi sú:

a) N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)l)-2-(N-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid sa pripraví z N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)l)-2-karboxyltiofén-3-sulfónamidu, z anilínu a z 1-etyl-3'-[3-dimetylaminopropyl]karbodiimidu (EDC1). N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)l)-2-[(4-metoxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví z 4-metoxyanilínu, z N,N'-diizopropyletylamínu a z N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)l)-2-karboxyltiofén-3-sulfónamidu. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)l)-2-(benzylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid sa pripraví z N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)l)-2-karboxyltiofén-3-sulfónamidu a z benzylamínu, ako je uvedené vyššie.

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)l)-2-karboxyltiofén-3-sulfónamid sa pripraví z N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)l)-2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfónamidu, pripraviteľného kondenzáciou 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu a 2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfonylchloridu.

b) N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-1-(4'-izopropylfenyl)pyrol-2-sulfónamid a N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-1-(4'-izopropylfenyl)pyrol-3-sulfónamid sa pripraví z 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu a zo zmesi 1-(4'-izopropylfenyl)pyrol-2-sulfonylchloridu a z 1-(4'-izopropylfenyl)pyrol-3-sulfonylchloridu. Tieto sulfonylchloridy sa pripraví z 1-(4'-izopropylfenyl)pyrol-2-sulfónovej kyseliny, z oxychloridu fosforečného a z chloridu fosforečného. 1-(4'-izopropylfenyl)pyrol-2-sulfónová kyselina sa pripraví z 1-(4'-izopropylfenyl)pyrolu a z chlór-sulfónovej kyseliny. 1-(4'-izopropylfenyl)pyrol sa pripraví z 4-izopropylanilínu a z 2,5-dimetoxytetrahydrofuránu.

2. Soli neutrálnych zlúčenín

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčeniny sa môžu pripravovať akýmkoľvek príkladmi objasneným spôsobom alebo iným spôsobom známym pracovníkom v odbore. Napríklad v prípade organických solí sa môžu miešať organické zásady, ako sú N,N'-dibenzyletylendiamín, chlórprokaín, cholín, amoniak, dietanolamín a iné hydroxyalkylamíny, etyléndiamín, N-metylglukamín, prokaín, N-benzylfenetylamín, 1-para-chlórbenzyl-2-pyrolidín-1'-ylmetylbenzimidazol, dietylamín a ďalšie alkylamíny, piperazín, alebo tris(hydroxymetyl)aminometán s ekvimolárnym množstvom sulfónamidu. Soľ je potom možné získať kryštalizáciou, vyžrážaním, koncentráciou roztoku, lyofilizáciou, rozprašovacím sušením, vrátane, ale bez obmedzenia, normálnou alebo reverznou fázovou chromatografiou alebo akýmkoľvek iným spôsobom prípravy solí známym pracovníkom v odbore. Farmaceuticky vhodné soli je možné pripravovať reakciou kyselinových foriem s vhodnou zásadou.

3. Soli hydrofóbných sulfónamidov

Vynález sa dotýka spôsobu prípravy solí alkalických kovov hydrofóbných sulfónamidových modulátorov endotelínovej aktivity. Najmä sa dotýka spôsobu prípravy sodných solí takýchto sulfónamidov. Každý spôsob zahŕňa rozpúšťanie voľného sulfónamidu v organickom rozpúšťadle za prítomnosti nasýteného vodného roztoku soli alkalického kovu a izoláciu a vyčistenie sulfónamidovej soli.

Konverziu sulfónamidu na soľ alkalického kovu je možné vykonávať spôsobom dobre známym zo stavu techniky (napríklad americký patentový spis číslo 5 591 761 a 5 594 021). Napríklad sa nechá reagovať N²-metoxy-N²-metyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid so 6-metylbenzol[d][1,3]dioxolyl-5-metylchloridom horečnatým v organickom rozpúšťadle za získania 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu ako surového produktu, ktorý sa čistí preparatívnou HPLC.

Spôsob prípravy solí alkalických kovov

Vynález sa dotýka alternatívneho spôsobu prípravy solí, objasneného v časti príkladov (príklad 7). Spôsob zahŕňa tieto operácie:

- a) mieša sa 5-chlórmetyl-6-metylbenzo[d][1,3]dioxolu a aktivovaný horčík v tetrahydrofuráne za získania Grignardového činidla,
- b) pridá sa N²-metoxy-N²-metyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid do reakčnej zmesi,
- c) zriedia sa zmesi zo stupňa b) po častiach koncentrovanou organickou kyselinou a organickým rozpúšťadlom na vytvorenie vodnej vrstvy a organickej vrstvy,
- d) vysuší sa organická vrstva a odparí sa rozpúšťadlo za získania zvyšku.

Príprava soli začína rozpúšťaním voľného sulfónamidu v organickom rozpúšťadle. Vhodné organické rozpúšťadlá pre toto rozpúšťanie sú dobre známe. Príkladne sú tu uvádzané etylacetát, metylbutyletér, metylénchlorid, tetrahydrofurán, éter, acetonitril, dioxán a chloroform. Najvhodnejším organickým rozpúšťadlom je etylacetát.

Príprava solí alkalického kovu pokračuje vystavením organického rozpúšťadla obsahujúceho voľný sulfónamid pôsobeniu nasýteného roztoku soli alkalického kovu. Potrebná použitá soľ závisí na žiadanej sulfónamidovej soli, ktorá sa má vytvoriť. Vhodné alkalické kovy na tento účel sú v odbore dobre známe a zahŕňajú sodík, draslík, vápnik a horčík. Na prípravu sulfónamidovej soli pre farmaceutické prostriedky sa najlepšie hodia alkalické kovy sodík a vápnik. Najvýhodnejší je sodík. Aniónové zložky soli sú dobre známe a zahŕňajú uhličitaný, fosforečnaný, hydrogenuhličitaný, nitrát, hydroxid a ich zmesi. Výhodné sú uhličitanové, hydrogenuhličitanové a hydroxidové anióny. Najvýhodnejšie sú hydrogenuhličitaný.

Sol' alkalického kovu na vytvorenie sulfónamidovej soli je vo forme vysoko koncentrovaného vodného roztoku. Výhodne ide o nasýtené roztoky. Spôsoby vytvárania nasýtených roztokov solí alkalických kovov sú dobre známe. Dvojfázová zmes sa mieša niekoľkými spôsobmi, ako je pretrepávanie, miešanie a sonikácia. Keď sa nechajú vrstvy oddeliť, vodná vrstva sa odstráni.

Produkt sa z organického rozpúšťadla získa známymi spôsobmi zo stavu techniky, ako je kryštalizácia a odfiltrovanie. Podľa jedného uskutočnenia sa organické rozpúšťadlo, obsahujúce sulfónamidovú sol', premýva koncentrovaným sol'ným roztokom, kde alkalický kov je rovnaký ako použitý pri tvorení soli. Ak je alkalickým kovom sodík, sú napríklad premývacími roztokmi koncentrované roztoky chloridu sodného (napríklad sol'aneka) alebo hydrogenuhličitanu sodného. Akonáhle je protónovaná forma sulfónamidu prevedená do formy soli, je dôležité použiť premývacie roztoky soli (hmotnostne viacej ako približne 3 %). Sol' alkalického sulfónamidu je s prekvapením viacej rozpustná v organických rozpúšťadlách ako v nasýtených roztokoch alkalického kovu. Použitie zriedeného roztoku soli (napríklad polonasýtenej sol'aneky) alebo vody na premytie organického rozpúšťadla môže spôsobiť narušenie pomeru rozdelenia produktu medzi vodou a organickou vrstvou a následne stratu produktu. Po premytí môže byť roztok produktu skoncentrovaný vysušením k získaniu surového produktu v podobe zvyšku. Podľa výhodného uskutočnenia sa zvyšok suší síranom sodným alebo horečnatým a koncentruje sa vo vákuu.

Zvyšok sa izoluje a čistí sa kryštalizáciou. Podľa tohto uskutočnenia sa produkt rozpustí v organickom rozpúšťadle nemiešateľnom s vodou. Takéto rozpúšťadlá sú v odbore dobre známe. Napríklad je to éter a halogénové metány, ako dichlórmetán a chloroform. Kombináciu takýchto rozpúšťadiel je tiež možné použiť. Kryštalický produkt môže byť z organického rozpúšťadla izolovaný filtráciou. Získaný produkt sa môže premyť raz alebo niekoľkokrát organickým rozpúšťadlom nemiešateľným s vodou. Podrobný opis prípravy sodnej soli 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl-3-tienylsulfónamido)izoxazolu spôsobom podľa vynálezu je objasnený v príkladoch.

Získané sulfónamidové soli môžu byť prevedené späť do formy voľných sulfónamidov a ďalej čistené týmto spôsobom. Sulfónamidová sol' sa rozpustí vo vodnom rozpúšťadle (napríklad vo vode) a roztok sa filtruje. Filtruje sa výhodne cez

jednu vrstvu alebo cez niekoľko vrstiev filtračného papiera. Na dokončenie filtrácie nemusí byť nutné zníženie tlaku alebo odsávanie: v niektorých prípadoch spomaľuje filtračný proces veľké množstvo nečistôt, ktoré nie sú rozpustné vo vode (hmotnostne 10 alebo viacej percent). Tomuto problému je možné sa vyhnúť použitím väčšej veľkosti filtra. Zvyčajne s filtráciou nie sú problémy, ak je čistota surovej soli 90 % alebo vyššia.

Izolovaná soľ, zvyčajne vo forme kalného roztoku, sa prevádza na kyselinu pôsobením koncentrovanej anorganickkej kyseliny. Vhodnými kyselinami sú kyselina chlorovodíková, sírová, dusičná a podobné kyseliny. Acidácia prebieha pokiaľ roztok produktu nedosiahne hodnoty pH približne 1,5 až približne 2,5. Okyslenie prebieha výhodne pri teplotách pod 10 °C. Pomalým prikvapkávaním istého zvláštneho množstva kyseliny sa docieli jemná, ľahko filtrovateľná zrazenina. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou do neutrálneho stavu a na filtri sa vytlačí zvyšná voda. Získaná voľná kyselina má čistotu zvyčajne viacej ako 95 % podľa chromatografie HPLC. Vyčistený sulfónamid môže byť prevádzaný na soľ alkalického kovu vyššie opísaným spôsobom.

Vykonávanie spôsobu podľa vynálezu skracuje čas reakcie a vedie k čistejším produktom aké je možné dosiahnuť inými spôsobmi. Priamej izolácie sulfónamidovej soli je možné dosiahnuť zmiešaním produktu s koncentrovanými roztokmi alkalickej soli a organických rozpúšťadiel. Prekvapujúcim kľúčovým poznatkom je, že sulfónamidová soľ ostáva v organickej vrstve až do vysokého obsahu soli vo vodnej vrstve skôr ako by prechádzala podľa očakávania do vodnej vrstvy. To umožňuje priamu izoláciu soli, ktorá sa môže ďalej čistiť prevedením na sulfónamid a späť na soľ, rovnako ako rekryštalizovaním. Tento objav je kľúčom k syntetickej príprave sulfónamidových solí vysokej čistoty vo veľkom meradle.

4. Ďalšie deriváty

Prodrogy a ďalšie deriváty zlúčenín vhodné na podávanie ľuďom môžu byť tiež konštruované a pripravované spôsobmi známymi pracovníkom v odbore (napríklad Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, str. 388 až 392, 1985).

Zlúčeniny podľa vynálezu boli syntetizované a testované na aktivitu *in vitro* a v niektorých prípadoch na zvieracích modeloch *in vivo*. Spektroskopické analýzy nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR), hmotnostnej spektrometrickej, infračervenej spektroskopickkej a kvapalinovej vysokovýkonnej chromatografickej analýzy ukázali, že syntetizované zlúčeniny majú štruktúru konzistentnú so štruktúrami očakávanými u takýchto zlúčenín a majú všeobecne aspoň približne 98 % čistotu. Všetky zlúčeniny, uvedené ako príklady, alebo tu opísané vykazujú aktivitu ako antagonisty endotelínu.

D. Prostriedky obsahujúce sulfónamidy a sulfónamidové soli

Vynález sa dotýka prostriedkov obsahujúcich sulfónamidy a sulfónamidové soli. Prostriedky, ktoré sa pripravujú ďalej opísaným spôsobom, sú určené na podávanie farmaceuticky vhodných derivátov, najmä solí sulfónamidových zlúčenín podľa vynálezu. Na pozorovanie vyššej stability charakteristík solí v porovnaní s neutrálnymi formami, sú takéto soli, najmä sodné soli, vhodné najmä na orálne alebo parenterálne podávanie. Takéto prostriedky zahŕňajú roztoky, suspenzie, tabletky, dispergovateľné tablety, pilulky, kapsule, prášky, suché prášky na inhalovanie, prostriedky s trvalým uvoľňovaním a akékoľvek iné vhodné prostriedky. Výhodné prostriedky majú formu piluliek alebo tabliet. Spôsoby výroby tabliet, kapsúl a iných takýchto prostriedkov sú pracovníkom v odbore známe (napríklad H. C. Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4. vydanie, str. 126 až 163, 1985).

Pre prostriedky sú výhodné deriváty vrátane farmaceuticky vhodných kyselín, esterov, solí a prodrog týchto zlúčenín. Výhodné na prípravu prostriedkov podľa vynálezu sú sodné soli, v ktorých Na^+ predstavuje protiión.

V prostriedkoch sa účinné koncentrácie jedného alebo niekoľkých farmaceuticky vhodných derivátov miešajú s farmaceuticky vhodnými nosičmi alebo spojivami. Výhodne sa sulfónamidové zlúčeniny prevádzajú na svoje zodpovedajúce soli, výhodne na sodné soli, pred spracovaním na farmaceutický prostriedok. Koncentrácia solí zlúčenín v prostriedku je účinná na uvoľňovanie množstva účinnej látky po podaní, ktoré zmierňuje symptómy endotelínom sprostredkovanej choroby. Spravidla sa prostriedky formulujú pre jednotkovú podávanú dávku. Na výrobu

prostriedku sa zlúčenina rozpustí, suspenduje, disperguje alebo inak zmieša s vybraným nosičom v účinnej koncentrácii, pri ktorej sa ošetrovaný stav zmierni alebo zlepší.

Farmaceutické nosiče a spojivá vhodné na podávanie zlúčenín zahŕňujú všetky nosiče a spojivá známe pracovníkom v odbore, ktoré sú vhodné na určitý spôsob podávania. Okrem toho sa zlúčeniny môžu formulovať ako samotné farmaceuticky účinné látky v prostriedku alebo sa môžu kombinovať s inými účinnými látkami. Lipozomálne suspenzie vrátane na tkanivá zamerané lipozomy, môžu byť vhodnými farmaceutickými nosičmi. Môžu sa pripravovať spôsobmi známymi pre pracovníkov v odbore. Napríklad sa môžu pripravovať lipozomové prostriedky spôsobom opísaným v americkom patentovom spise číslo 4 522811.

Aktívne zlúčeniny, napríklad soli, výhodne sodná soľ, sa začleňujú do farmaceuticky vhodného nosiča v množstve dostatočnom na vyvíjanie terapeuticky užitočného pôsobenia bez nežiaducich vedľajších účinkov na ošetrovaného jedinca. Terapeuticky účinná koncentrácia sa môže stanoviť empiricky skúšaním zlúčenín v známych systémoch *in vitro* a *in vivo* (napríklad americký patentový spis číslo 5 114918 [Ishikawa a kol.]; európsky patentový spis číslo EP A1 0 436189 [BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD, 7. októbra 1991]; Borges a kol., Eur. J. Pharm. 165, str. 223 až 230, 1989; Filep a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, str. 171 až 176) a výsledky sa extrapolujú na ľudské dávky.

Koncentrácia sodnej soli účinnej látky vo farmaceutickom prostriedku závisí na absorpcii, inaktivácii a exkrécii účinnej látky, na fyzikálno-chemických vlastnostiach účinnej látky a na rozvrhu dávok, na podávanom množstve ako aj na ďalších faktoroch, známych pracovníkom v odbore. Napríklad množstvo, ktoré sa uvoľňuje, je dostatočné na ošetrovanie symptómov hypertenzie. Účinné množstvo na ošetrovanie porúch sprostredkovaných endotelínom bude podľa očakávania vyššie ako množstvo sulfónamidovej zlúčeniny, ktoré sa bude podávať na ošetrovanie bakteriálnej infekcie.

Spravidla terapeuticky účinná dávka má produkovať koncentráciu účinnej látky v sére približne 0,1 ng/ml až približne 50 až 100 µg/ml. Farmaceutické prostriedky majú spravidla zabezpečovať dávku približne 0,001 mg až približne 2000 mg zlúčeniny na 1 kg telesnej hmotnosti za deň. Farmaceutické dávkovacie jednotkové formy sa pripravujú na zabezpečenie približne 1 mg až približne 1000 mg a výhodne

približne 10 mg až približne 500 mg základnej aktívnej zložky alebo kombinácie základných zložiek na dávkovaciu jednotkovú formu.

Účinná látka sa môže podávať naraz alebo sa môže rozdeliť na niekoľko menších dávok podávaných v istých časových intervaloch. Veľkosť dávky a čas ošetrovania závisí od ošetrovanej choroby a stanovuje sa empiricky na základe známych liečebných režimov alebo extrapolácií z dát získaných testami *in vivo* a *in vitro*. Koncentrácia a veľkosť dávky sa môže meniť aj v závislosti od závažnosti ošetrovaných stavov. Pre každý subjekt sa nastavujú špecifické dávkovacie režimy na určitý čas podľa individuálnej potreby a odborného posúdenia osôb predpisujúcich a dohliadajúcich na podávanie prostriedkov a uvádzané množstvá sa menia príkladne a nie ako akékoľvek obmedzenie rozsahu alebo praxe ošetrovania.

Ako výhodné deriváty a uvádzajú kyseliny, soli, estery a prodrogy. Deriváty sa volia tak, aby boli stabilnejšie ako zodpovedajúca neutrálna zlúčenina. Výhodné sú farmaceuticky vhodné soli, vrátane, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, amínové soli, ako sú napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení N,N'-dibenzyletyléndiamínové, chlórprokaínové, cholínové, amóniové, dietanolamínové a iné hydroxyalkylamínové, etyléndiamínové, N-metylglukamínové, prokaínové, N-benzylfenetylaminové, 1-para-chlórbenzyl-2-pyrolidín-1'-ylmetylbenzimidazolové, dietylaminové a iné alkylaminové, piperazínové, tris(hydroxymetyl)aminometánové soli, soli alkalických kovov, napríklad, alebo bez zámeru a akomkoľvek obmedzení, lítne, draselné a sodné soli, soli kovov alkalických zemín, napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, soli bárnaté, vápenaté a horečnaté, soli prechodných kovov napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, soli železa, zinku, zlata a striebra a iné kovové soli napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, soli hliníka, natriumhydrogenfosfátu, dinatriumfosfátu alebo bizmutu, výhodne sodné soli, výhodnejšie sodná soľ a tiež vrátane, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, soli minerálnych kyselín, napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, soli minerálnych kyselín napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, acetáty, laktáty, maláty, tartráty, citráty, askorbáty, sukcináty, butyráty, valeráty a fumaráty sulfónamidových zlúčenín alebo ich farmaceuticky vhodných esterov alebo iných derivátov. Výhodnejšie soli zahŕňajú sodné soli napríklad, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, natriumhydrogenfosfátovú soľ a sodnú soľ, výhodnejšie sodnú soľ.

Účinné koncentrácie alebo množstvo jednej alebo niekoľkých zlúčenín alebo jej farmaceuticky vhodných derivátov sa mieša s vhodným farmaceutickým nosičom alebo spojivom na systematické, topické alebo lokálne podávanie za získania farmaceutického prostriedku. Zlúčeniny sa začleňujú v účinnom množstve pre zmiernovanie alebo ošetrovanie endotelínom sprostredkovaných porúch, na ktoré sa ošetrovanie používa. Koncentrácia účinnej látky v prostriedku závisí na absorpcii, inaktivácii a exkrécii účinnej látky, na dávkovacom režime, na podávanom množstve, na type prostriedku a na ďalších takýchto faktoroch, ako je pracovníkom v odbore známe.

Prostriedky sa podávajú vhodným spôsobom vrátane orálneho, parenterálneho, rektálneho, topického a lokálneho v závislosti na ošetrovanom stave. Napríklad na ošetrovanie oftalmických porúch, ako je glaukóm, prichádzajú do úvahy intraokulárne a aj intravitreálne injekcie. Na orálne podávanie sú výhodné kapsule a tablety. Na parenterálne podávanie je výhodný rekonštituovaný lyofilizovaný prášok, ktorý je možné pripraviť tu opísaným spôsobom. Prostriedky v kvapalnej, polopevnej a pevnej forme sa formulujú vhodným spôsobom pre jednotlivý spôsob podávania. Výhodným spôsobom podávania je orálne a parenterálne podávanie.

Roztoky alebo suspenzie na parenterálne, intradermálne, subkutánne alebo topické podávanie môžu obsahovať akúkoľvek vhodnú zložku: sterilné rozpúšťadlo, ako je voda na vstrekovanie, sol'ankový roztok, olej, polyetylén glykol, glycerín, propylén glykol a iné syntetické rozpúšťadlá; antimikrobiálne činidlá, ako sú benzylalkohol a metylparabény; antioxidanty, ako je askorbová kyselina a hydrogensiričitan sodný; chelatačné činidlá, ako je etyléndiaminotetraoctová kyselina (EDTA); pufrý, ako sú acetáty, citráty, a fosfáty; a činidlá na nastavenie tonicity, ako je chlorid sodný alebo dextróza. Parenterálne prostriedky sa môžu uzatvárať do ampuliek, striekačiek na jedno použitie, liekoviek s jednou alebo s niekoľkými dávkami, pričom sú liekovky zo skla, z plastov alebo z iného vhodného materiálu.

V prípadoch, keď zlúčeniny nemajú dostatočnú rozpustnosť, môžu sa použiť spôsoby na rozpúšťanie zlúčenín. Také spôsoby sú pracovníkom v odbore známe a zahŕňajú, bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, použitie korozpúšťadiel, ako je dimetylsulfoxid (DMSO), povrchovo aktívnych činidiel, ako je tween, alebo rozpúšťanie vo vodnom roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Deriváty zlúčenín,

napríklad prodrogy zlúčenín sa môžu tiež používať na prípravu účinných farmaceutických prostriedkov.

Po zmiešaní alebo po pridaní sodnej soli aspoň jednej sulfónamidovej zlúčeniny je získanou zmesou napríklad roztok, suspenzia alebo emulzia. Forma konečnej zmesi závisí na rôznych faktoroch, vrátane zámerného spôsobu podávania a rozpustnosti zlúčeniny vo zvolenom nosiči alebo spojive. Účinná koncentrácia musí byť dostatočná na zmierňovanie symptómov choroby, poruchy alebo ošetrovaného stavu a môže sa stanovovať empiricky.

Prostriedky sú určené na podávanie ľuďom a zvieratám v jednotkových dávkovacích formách, ako sú tabletky, kapsule, pilulky, prášky, suché prášky na vdychovanie, granule, sterilné parenterálne roztoky alebo suspenzie, orálne roztoky alebo suspenzie a emulzie olej vo vode obsahujúce vhodné množstvo zlúčeniny, najmä jej farmaceuticky vhodnej soli, výhodne sodnej soli. Farmaceuticky terapeuticky aktívne zlúčeniny a ich deriváty sa spravidla formulujú a podávajú v jednotkových dávkovacích formách alebo vo forme s viacerými dávkami. Jednotkovými dávkovacími formami sa myslia fyzikálne oddelené jednotky vhodné na podávanie ľuďom a zvieratám a jednotlivito balené známym spôsobom. Každá jednotková dávka obsahuje vopred stanovené množstvo terapeuticky účinnej látky dostatočnej na vyvolanie žiadaného terapeutického pôsobenia spolu s požadovaným farmaceutickým nosičom, spojivom alebo rozpúšťadlom. Ako príklady jednotlivých dávkovacích foriem sa uvádzajú ampulky a striekačky, jednotlivito balené tablety alebo kapsule. Jednotkové dávkovacie formy sa môžu podávať po častiach alebo opakovane. Formami s niekoľkými dávkami sú jednotlivé jednotkové dávkovacie formy balené v jednom obale na podávanie v segregovaných jednotkových dávkovacích formách. Ako príklady takýchto foriem sa uvádzajú liekovky, fliaštičky tabliet alebo kapsúl alebo fliaštičky rôznych objemov. Formy s niekoľkými dávkami nie sú teda v obaloch segregované.

Prostriedky môžu vedľa účinnej látky obsahovať ešte ďalšie látky: rozpúšťadlá ako je laktóza, sacharóza, dikalciumfosfát alebo karboxymetylcelulóza; mazadlá ako je stearát horečnatý, stearát vápenatý a mastenec; a spojivá ako sú škrob, prírodná živica, napríklad arabská guma, glukóza, melasa, polyvinylpyrolidón, celulóza a jej deriváty, povidón, krosopovidón a ďalšie takéto spojivá známe pracovníkom v odbore. Kvapalné farmaceuticky podávatel'né prostriedky sa môžu pripravovať napríklad

rozpúšťaním, dispergovaním, suspendovaním alebo iným miešaním účinnej látky, vyššie definovanej, a prípadných farmaceutických pomocných činidiel, ako sú napríklad voda, sol'anka, vodná dextróza, glycerol, glykoly, etanol za vytvorenia roztoku alebo suspenzie. Prípadne podávané farmaceutické prostriedky môžu obsahovať aj menšie množstvo netoxických pomocných látok, ako sú napríklad zmáčadlá, emulgátory, solubilizačné činidlá, činidlá pufrujúce hodnotu pH, napríklad acetát, natriumcitrát, deriváty cyklodextrínu, sorbitanmonolaurát, trietanolaminonátriумacetát a trietanolaminoleát. Jednotlivé spôsoby prípravy takýchto dávkovacích foriem sú pracovníkom v odbore známe alebo si je pracovníci v odbore môžu odvodiť (napríklad Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15. vydanie, 1975). Prostriedky na podávanie v každom prípade obsahujú množstvo účinnej látky, ktoré je dostatočné na zmierňovanie symptómov ošetrovaného subjektu.

Môžu sa pripravovať dávkovacie formy alebo prostriedky obsahujúce účinnú látku v hmotnostnom množstve 0,005 až 100 %, pričom zvyšok tvorí netoxický nosič. Na orálne podávanie sa pripravujú farmaceuticky vhodné netoxické prostriedky vnášaním akéhokoľvek spravidla používaného excipientu, ako sú napríklad farmaceutické druhy manitolu, laktózy, škrobu, stearátu horečnatého, mastenca, derivátov celulózy, natriumkroskarmelózy, glukózy, sacharózy, uhličitanu horečnatého, natriumsacharínu a mastenca. Takými prostriedkami sú roztoky, suspenzie, tablety, kapsule, prášky, suché prášky na vdychovanie a prostriedky s predĺženým pôsobením, ako sú napríklad, bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, implantáty a mikrozapuzdrené systémy na uvoľňovanie a biologicky odbúrateľné, biologicky kompatibilné polyméry, ako sú kolagén, etylénvinylacetát, polyanhydridy, polyglykolová kyselina, polyortoestery a polymliečna kyselina. Spôsoby prípravy takýchto prostriedkov sú pracovníkom v odbore známe. Prostriedky môžu obsahovať účinné látky od 0,01 až 100 hmotn. %, výhodne 0,1 až 96 % a spravidla 75 až 95 %.

Soli, výhodne sodné soli aktivovaných zlúčenín, sa môžu pripravovať s nosičmi, ktoré chránia zlúčeninu pred rýchlym vylučovaním z tela, ako sú prostriedky alebo povlaky na riadené uvoľňovanie účinnej látky. Prostriedky môžu obsahovať aj ďalšie účinné látky na žiadanú kombináciu vlastností. Zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky vhodné soli a deriváty podľa vynálezu sa môžu výhodne podávať aj na terapeutické alebo profylaktické účely spolu s iným farmakologickým

čínidlom známym v odbore ako hodnotné na ošetrovanie jednej alebo niekoľkých chorôb alebo stavov vyššie uvedených, ako sú napríklad β -adrenergický blokátor (napríklad atenolol) blokátor vápnikových kanálikov napríklad nifedipin), angiotenzin konvertujúci enzymový (ACE) inhibítor (napríklad lisinopril), diuretikum (napríklad furosemid alebo hydrochlóramidon), endotelín konvertujúci enzýmový (ECE) inhibítor (napríklad fosforamidon), neutrálny endopeptidázový (NEP) inhibítor, AMGCoA reduktázový inhibítor, donor oxidu dusičného, antioxidant, vazodilatátor, dopamínový agonista, neuroprotektívne činidlo, steroid, β -agonista, antikoagulant alebo trombolytické činidlo. Vynález sa dotýka aj kombinovaných terapií a spôsobov ošetrovania.

1. Prostriedky na orálne podávanie

Dávkovacie formy na orálne podávanie sú buď pevné, gélovité alebo kvapalné. Pevnými dávkovacími formami sú tablety, kapsule, granule a objemové prášky. Typy orálnych tabliet zahŕňajú zlisované pilulky, pilulky na žuvanie a tablety, ktoré môžu mať enterický, cukrový alebo filmový povlak. Kapsule môžu byť tvrdené alebo mäkké želatínové kapsule, granule a prášky môžu byť v šumivej alebo nešumivej forme v kombinácii s inými zložkami, ako je pracovníkom v odbore známe.

Podľa istých uskutočnení majú prostriedky pevnú formu a výhodne to sú tablety alebo kapsule. Tablety, pilulky, kapsule, pastilky a podobné formy môžu obsahovať akékoľvek nasledujúce zložky alebo zlúčeniny obdobnej povahy, spojivá, rozpúšťadlá, dezintegračné činidlá, mazadlá, sladidlá a ochucovacie činidlá.

Ako príklady spojív sa uvádzajú mikrokryštalická celulóza, tragant, roztok glukózy, arabská guma, želatínový roztok, sacharóza a škoricová pasta. Ako mazadlá sa uvádzajú napríklad mastenec, škrob, stearát horečnatý alebo stearát vápenatý, lycopodium a kyselina steárová, Ako rozpúšťadlá sa uvádzajú napríklad laktóza, sacharóza, škrob, kaolín, soľ, manitol a dikalciumfosfát. Ako klzné činidlá sa uvádzajú napríklad, bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, koloidní oxid kremičitý. Ako dezintegračné činidlá sa uvádzajú napríklad natriumkroskarmelóza, natriumglykolát škrobu, alginová kyselina, kukuričný škrob, zemiakový škrob, bentonit, metylcelulóza, agar a karboxymetylcelulóza. Ako farbivá sa uvádzajú napríklad akékoľvek schválené, vo vode rozpustné farbivá FD a C a ich zmesi; a vo

vode nerozpustné FD a C farbivá suspendované na hydráte oxidu hlinitého. Ako sladidlá sa uvádzajú napríklad sacharóza, laktóza, manitol a umelé sladidlá, ako natriumcyklamát a sacharín a rôzne sladidlá získané rozprašovacím sušením. Ako ochucovacie činidlá sa uvádzajú napríklad prírodné chuti extrahované z rastlín, napríklad z plodov a syntetickej zmesi zlúčenín, ako sú napríklad, bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, pepermint a metylsalicylát. Ako zmáčadlá sa uvádzajú napríklad propylénglykolmonostearát, sorbitanmonooleát, dietylénglykolmonolaurát a polyoxyentylénlauryléter. Ako emetické povlaky sa uvádzajú napríklad masné kyseliny, tuky, vosky, šelak, amoniakalizovaný šelak a acetátftaláty celulózy. Ako filmové povlaky sa uvádzajú napríklad hydroxymetylcelulóza, natriumkarboxymetylcelulóza, polyetylénglykol 4000 a acetátftalát celulózy.

Ak je žiaduce orálne podávanie, môžu sa vnášať soli zlúčenín do prostriedkov, ktoré ich chránia pred kyslým prostredím žalúdka. Napríklad sa môžu pripravovať prostriedky s enterickým povlakom, ktorý uchováva ich integritu v žalúdku a uvoľňuje účinnú látku v črevách. Prostriedky sa môžu formulovať spoločne s antacidom alebo s inou takou zložkou.

Ak je dávkovacou jednotkou kapsula, môže obsahovať vedľa účinnej látky vyššie uvedeného typu kvapalnú nosič, ako je masný olej. Okrem toho môže dávkovacia forma obsahovať rôzne ďalšie zložky, ktoré modifikujú fyzikálnu formu dávkovacej jednotky, napríklad cukrové povlaky alebo iné enterické činidlá. Zlúčeniny sa môžu tiež primiešavať ako napríklad zložka elixíru, suspenzie, sirupu, oplátky, posypu a žuvacej gummy. Sirup môže obsahovať okrem účinnej látky sacharózu ako sladidlo a isté konzervačné prísady, farbivá a ochucovacie činidlá.

Účinné látky sa môžu tiež miešať s inými účinnými látkami, ktoré nezhoršujú žiaduce pôsobenie, alebo ktoré dopĺňajú žiaduce pôsobenie, ako sú antacidy, H₂ blokátory a diuretiká. Napríklad ak sa zlúčenina používa na ošetrovanie astmy alebo vysokého krvného tlaku, môžu sa súčasne používať iné bronchodilatátory a antihypertenzné činidlá. Účinnou látkou je zlúčenina alebo jej soľ podľa vynálezu. Vyššiu koncentráciu až 98 % hmotn. účinnej látky vynález obsahuje tiež.

Ako farmaceuticky vhodné nosiče sa uvádzajú pre tabletky nosiče, mazadlá, rozpúšťadlá, dezintegračné činidlá, farbivá, ochucovacie činidlá a zmáčadlá. Entericky potiahnuté tablety pre svoj enterický povlak, odolávajú pôsobeniu žalúdočnej kyseliny a rozpúšťajú alebo rozptyľujú sa v neutrálnej alebo v alkalickej

oblasti čriev. Môžu sa používať cukrom potiahnuté tablety a zlisované tablety, na ktoré sa nanášajú rôzne vrstvy farmaceuticky vhodných látok. Filmom potiahnuté tablety sú zlisované tablety, ktoré sú potiahnuté polymérami alebo iným vhodným povlakom. Opakovane zlisovanými tabletami sú zlisované tablety vyrábané viac ako jedným lisovaním s použitím vyššie uvedených farmaceuticky vhodných látok. Na vyššie uvedené dávkovacie formy sa môžu tiež používať farbivá. Ochucovacie činidlá a sladidlá sú najmä vhodné na výrobu žuvacích tabliet a pastiliek.

Kvapalné dávkovacie formy zahŕňajú vodné roztoky, emulzie, suspenzie, roztoky a/alebo suspenzie rekonštituované z nešumivých granúl a šumivé prostriedky rekonštituované zo šumivých granúl. Vodné roztoky zahŕňajú napríklad elixíry a sirupy. Emulziami sú buď emulzia olej vo vode alebo voda v oleji.

Elixíry sú číre, osladené, hydroalkoholické prostriedky. Farmaceutickými nosičmi, používanými na elixíry, sú rozpúšťadlá. Sirupy sú koncentrované vodné roztoky cukru, napríklad sacharózy a môžu obsahovať konzervačné činidlá. Emulziou je dvojfázový systém, v ktorom je jedna kvapalina dispergovaná vo forme malých guľôčok v inej kvapaline. Farmaceuticky vhodnými nosičmi, používanými v emulziách, sú nevodné kvapaliny, emulgátory a konzervačné činidlá. Suspenzie používajú farmaceuticky vhodné suspenzačné činidlá a konzervačné činidlá. Farmaceuticky vhodné činidlá pre nešumivé granule, ktoré sa majú rekonštituovať na kvapalnú orálnu dávkovaciu formu, zahŕňajú rozpúšťadlá, sladidlá a zmáčadlá. Farmaceuticky vhodné činidlá a šumivé granule, ktoré sa majú rekonštituovať na kvapalnú orálnu dávkovaciu formu, zahŕňajú organické prísady a zdroje oxidu uhličitého. Vo všetkých dávkovacích formách sa používajú farbivá a ochucovacie činidlá.

Ako rozpúšťadlá sa uvádzajú napríklad glycerín, sorbitol, etylalkohol a sirup. Ako príklady konzervačných činidiel sa uvádzajú glycerín, metylparaben a propylparaben, kyselina benzoová, benzoát sodný a alkohol. Ako nevodné kvapaliny, používané v emulziách, sa uvádzajú napríklad minerálny olej a olej bavlníkových semien. Ako emulgátory sa uvádzajú napríklad želatína, akácia, tragant, bentonit a povrchovo aktívne činidlá, ako je polyoxyetylén-sorbitanmonooleát. Ako suspenzačné činidlá sa uvádzajú napríklad natriumkarboxymetylcelulóza, pektín, tragant, Veegum a akácia. Ako rozpúšťadlá sa uvádzajú napríklad laktóza a sacharóza. Ako sladidlá sa uvádzajú napríklad sacharóza, sirup, glycerín a umelé sladidlá ako natriumcyklamát

a sacharín. Ako zmäčadlá sa uvádzajú napríklad propylénglykolmonostearát, sorbintanmonooleát, dietylénglykolmonolaurát a polyoxyetylénlauryléter. Ako organické prísady sa uvádzajú napríklad kyselina citrónová a vínna. Ako organické zdroje oxidu uhličitého sa uvádzajú napríklad hydrogenuhličitan a uhličitan sodný. Ako farbivá sa uvádzajú napríklad akékoľvek schválené vo vode rozpustné farbivá FD a C a ich zmesi. Ako ochucovacie činidlá sa uvádzajú napríklad prírodné chuti extrahované z rastlín, napríklad z plodov a syntetické zmesi zlúčenín, ktoré dodávajú príjemnú chuť.

Pevné dávkovacie formy, roztoky alebo suspenzie napríklad v propylénuhličitanе, v rastlinných olejoch alebo v triglyceridoch sa môžu zapuzdrovať do želatínových kapsúl. Takéto roztoky a prostriedky a ich zapuzdrovanie sú opísané v amerických patentových spisoch číslo US 4 328 245; 4 409 239; a 4 410 545. Na kvapalnú dávkovaciu formu roztok, napríklad v polyetylénglykole, sa môže riediť dostatočným množstvom farmaceuticky vhodného kvapalného nosiča, napríklad vody na uľahčenie podávania.

Môžu sa pripravovať aj kvapalnú alebo polopevnú orálnu prostriedky rozpúšťaním alebo dispergovaním účinnej zlúčeniny alebo soli v rastlinnom oleji, v glykolech, v triglyceridoch, v propylénglykolových esteroch (napríklad propylénkarbonát) a v iných takýchto nosičoch, pričom sa tieto roztoky môžu zapuzdrovať do tvrdých alebo do mäkkých želatínových kapsúl. Ďalšie vhodné farmaceutické prostriedky sú opísané v americkom patentovom spise číslo Re 28,819 a 4 358 603.

Podľa jedného uskutočnenia sú prostriedky pevnej dávkovacej formy, výhodne kapsule alebo tablety. Podľa výhodného uskutočnenia sú prostriedky pevnej dávkovacej formy, výhodne kapsule alebo tablety, obsahujúce hmotnostne 10 až 100 %, výhodnejšie 50 až 95 %, ešte výhodnejšie 75 až 85 % a najvýhodnejšie 80 až 85 % z jedného alebo niekoľkých sulfónamidov alebo sulfónamidových solí, výhodne natriumhydrogenfosfátovej soli alebo sodných solí, výhodnejšie sodných solí jednej alebo niekoľkých sulfónamidových zlúčenín všeobecného vzorca I; približne hmotnostne 0 až 25 %, výhodne 8 až 15 % rozpúšťadla alebo spojiva, ako je napríklad laktóza alebo mikrokryštalická celulóza; a 0 až 10 %, výhodne približne 3 až 7 % dezintegračného činidla, napríklad modifikovaného škrobu alebo celulózového polyméru, najmä zosietenej natriumkarboxymetylcelulózy, napríklad natriumkroskarmelózy (natriumkroskarmelóza NF je obchodným produktom pod

názvom AC-DI-SOL spoločnosti FMC Corporation, Philadelphia, PA) alebo natriumglykolát škrobu; a 0 až 2 % mazadla, napríklad stearátu horečnatého, mastenca alebo stearátu vápenatého. Dezintegračné činidlo, napríklad natriumkroskarmelóza alebo natriumglykolát škrobu umožňujú rýchle rozrušenie celulózovej matrice na bezprostredné uvoľnenie účinnej látky po rozpustení povlakového polyméru. Vo všetkých vyhotoveniach sa môže presné množstvo účinnej látky a pomocných činidiel stanoviť empiricky a je funkciou cesty podania a ošetrované stavu.

Podľa výhodného uskutočnenia sú prostriedky kapsule, ktoré obsahujú hmotnostne približne 80 až 100 %, výhodne približne 83 % jednej alebo niekoľkých sodných solí jednej alebo niekoľkých sulfónamidových zlúčenín všeobecného vzorca I, približne 10 až 15 %, výhodne približne 11 % rozpúšťadla alebo spojiva, ako je laktóza alebo mikrokryštalická celulóza; približne 1 až 10 %, výhodne približne 5 % dezintegračného činidla, ako je napríklad natriumkarboxymetylcelulóza alebo natriumglykolát škrobu a približne 0,1 až 5 %, výhodne približne 1 % mazadla, ako je napríklad stearát horečnatý. Takéto formy podávania, napríklad tablety, vynález obsahuje tiež.

Podľa príkladného uskutočnenia sú prostriedky kapsule, prípadne potiahnuté. Tabletky obsahujú vyššie opísané zlúčeniny.

Podľa všetkých uskutočnení sa môžu tabletky a kapsule potiahnuť, ako je pracovníkom v odbore známe, na úpravu rozpúšťania účinnej látky. Tak sa napríklad môžu potiahnuť entericky rozložiteľným povlakom, ako sú fenylsalicylát, vosky a acetátftalátcelulózy.

2. Vstrekovateľné roztoky a emulzie

Vynález sa dotýka aj parenterálneho podávania zvyčajne vstrekaním subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne. Injekcie sa pripravujú vo zvyčajných formách, buď ako tekuté roztoky alebo suspenzie, v pevnej forme vhodné na rozpúšťanie alebo na suspendovanie pred injektovaním alebo ako emulzie. Vhodnými excipientami sú napríklad voda, soľanka, dextróza, glycerol alebo etanol. Prípadne môžu podávané farmaceutické prostriedky obsahovať malé množstvo netoxických pomocných látok, ako sú zmáčadlá alebo emulgátory, hodnotu pH

pufrovacie činidlá, stabilizátory, činidlá uľahčujúce rozpúšťanie a iné takéto činidlá, napríklad octan sodný, sorbitanmonolaurát, trietanolaminoleát a cyklodextríny. Do úvahy prichádza aj začleňovanie systému pomalého uvoľňovania alebo systému podporujúceho uvoľňovanie tak, aby bolo zachované konštantné dávkovanie (napríklad podľa amerického patentového spisu číslo US 3 710 795). Percento účinnej látky obsiahnuté v takýchto parenterálnych prostriedkoch je závislé na ich špecifickej povahe rovnako ako na aktivite zlúčeniny a na potrebách subjektu.

Parenterálne podávanie prostriedkov zahŕňa intravenózne, subkutánne a intramuskulárne podávanie. Medzi prostriedkami na parenterálne podávanie patria sterilné roztoky na priame injektovanie, sterilné suché prostriedky, ako lyofilizované tu opísané prášky pripravené na rozpúšťanie v rozpúšťadle pred užitím, hypodermické tablety, sterilné suspenzie pripravené na injektovanie, sterilné suché nerozpustné produkty pripravené ku kombinácii s nosičom tesne pred použitím a sterilné emulzie. Roztoky môžu byť vodné alebo nevodné.

Pri intravenóznom podávaní prostriedky zahrňujú ako nosič fyziologický roztok alebo fosfátom pufrovanú soľanku (PBS) a roztoky obsahujúce zahusťovacie a rozpúšťacie činidlá, ako sú glukóza, polyetylén glykol a polypropylén glykol a ich zmesi.

Farmaceuticky prijateľné nosiče použité v parenterálnych prostriedkoch zahrňujú vodné nosiče, nevodné nosiče, antimikrobiálne činidlá, izotonické činidlá, pufre, antioxidanty, lokálne anestetiká, suspenzačné a dispergačné činidlá, emulgátory, sekvestračné a chelatačné činidlá a iné farmaceuticky prijateľné látky.

Ako vodné nosiče sa napríklad uvádzajú nosiče na báze chloridu sodného, na báze Ringerovho roztoku, na báze izotonického roztoku dextrózy, sterilná voda, dextróza a na báze laktátovaného Ringerovho roztoku (obchodných názvov Sodium Chloride Injection, Ringers Injection, Isotonic Dextrose Injection, Sterile Water Injection, Dextrose a Lactated Ringers Injection). Nevodnými parenterálnymi nosičmi sú oleje rastlinného pôvodu, olej bavlníkových semien, kukuričný, sezamový a podzemnicový olej. Antimikrobiálne činidlá v baktériostatickej a fungistatickej koncentrácii sa musia do parenterálnych prostriedkov pridávať balené v niekoľko dávkovom balení, pričom tieto činidlá zahrňujú fenoly alebo krezoly, ortuťové činidlá, benzylalkohol, chlórbutanol, metylestery a propylestery p-hydroxybenzoovej kyseliny, timerosal, benzalkóniumchlorid a benzéntóniumchlorid. Ako izotonické činidlá sa

napríklad uvádzajú chlorid sodný a dextróza. Ako pufre sa napríklad uvádzajú fosfáty a citráty. Ako antioxidanty sa napríklad uvádza hydrogensulfát sodný. Ako lokálne anestetikum sa napríklad uvádza prokaínhydrochlorid. Suspendednými a dispergačnými činidlami sú karboxymetylcelulóza sodná, hydroxypropylmetylcelulóza a polyvinylpyrolidón. Ako emulgačné činidlo sa napríklad uvádza Polysorbát 80 (Tween 80). Ako sekvestračné a chelatačné činidlá kovových iónov sa napríklad uvádza etyléndiamíntetraoctová kyselina (EDTA). Ako farmaceutické nosiče sa napríklad uvádzajú aj etylalkohol, polyetylén glykol a propylén glykol pre vodou nemiešateľné nosiče a hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a mliečna na nastavenie pH.

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

Jednotková dávka parenterálnych prostriedkov je balená v ampulke, v liekovke alebo v injekčnej striekačke s ihlou. Všetky prostriedky na parenterálne podávanie musia byť sterilné, ako je v odbore bežné.

Intravenózne alebo intraarteriálne infúzie sterilných vodných roztokov, obsahujúcich účinnú zlúčeninu, sú účinným spôsobom podávania. Iným uskutočnením je sterilný vodný alebo olejový roztok alebo suspenzia obsahujúca účinnú látku vstrekanú podľa potreby na vyvolanie žiaduceho farmakologického účinku.

Injekčné prostriedky sú určené na lokálne a systematické podávanie. Typicky je terapeuticky účinná dávka formulovaná na koncentráciu hmotnostne najmenej asi 0,1 % až približne 90 % alebo viac, výhodne viac ako 1 % účinnej látky do ošetrovaného tkaniva. Aktívna prísada môže byť podávaná naraz alebo môže byť rozdelená do radu menších dávok podávaných v časových intervaloch. Je zrejmé, že presné dávkovanie a trvanie ošetrovania je funkciou ošetrovaného tkaniva a môže sa stanoviť empiricky pomocou známych testovacích protokolov alebo extrapolácií z údajov testov *in vivo* a *in vitro*. Je nutné poznamenať, že hodnoty koncentrácie a dávkovania môžu aj kolísť podľa veku liečeného jedinca. Je ďalej zrejmé, že na každý jednotlivý prípad sa špecifické dávkovanie v čase nastavuje podľa individuálnych potrieb a profesijného posudku osoby prostriedok podávajúcej alebo

na podávanie dozerajúcej a že tu uvádzané rozmedzie koncentrácie je iba príkladné a nemá obmedzovať rozsah alebo prax podávania prostriedkov podľa vynálezu.

Zlúčenina môže byť suspendovaná alebo rozptýlená alebo v inej vhodnej forme, alebo môže byť derivatizovaná na vytvorenie viac rozpustnej účinnej látky alebo na vytvorenie prodrogy. Forma výslednej zmesi závisí na mnohých činiteľoch zahrňujúcich zámerný spôsob podávania a rozpustnosť zlúčeniny vo zvolenom nosiči. Účinná koncentrácia je dostačujúca na zmiernenie príznakov a môže sa stanoviť empiricky.

Zistilo sa, že prostriedky podľa vynálezu obsahujúce niektoré sodné soli sulfónamidov, najmä soli, v ktorých R^b je fenylocetyl, vykazujú zvýšenú stabilitu v porovnaní s prostriedkami obsahujúcimi neutrálnu zlúčeninu. Údaje v tabuľke V naznačujú zvýšenú stabilitu roztokov hydrogenfosfátu sodného a sodných solí 4-chlór-3-metyl-5(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-acetyl)-3-tienylsulfónamido)-izoxazolu v porovnaní s neutrálnou zlúčeninou. Tieto soli vykazujú aj zlepšenú rozpustnosť oproti neutrálnej zlúčenine vo vodnom prostredí. Ako z tabuľky V vyplýva, je soľ hydrogenfosfátu sodného stabilnejšia ako normálna zlúčenina v roztoku LABRASOL. Zistilo sa, že sodná soľ v niektorých vodných prostriedkoch je rovnako stabilná ako soľ hydrogenfosfátu sodného.

Tabuľka V

Sol'	mg/ml	Spojivo	h ^a	(%) ^b
žiadna	150	LABRASOL	24	90,1
nátrium- hydrogén- fosfát	100	LABRASOL	22,5 50,5	98,2 97,1
"	50	10 % LABRASOL / voda	6	87,0
"	25	"	6	89,4
"	100	DMSO	25	98,6
"	10	0,01 M NaPO ₄ : PEG : EtOH (6:3:1) (pH 7,7)	24,5 48	98,6 100
"	2,4	voda	17,5	96,5
"	25	0,1 % BSA vo vode	92	46,6
"	25	voda	6	94,5
"	10	voda : PEG 400 : EtOH (6:3:1)	6	100
"	10	0,01 M NaPO ₄ : PEG 400 : EtOH (6:3:1) (pH 7,5)	67,5 7 dní 19 dní	100 98,8 95,6
"	5	deionizovaná voda	24 48 72	93 85 77
"	5	voda z vodovodu	24 38 72	91 84 76
sodík	0,51	normálna soľanka	24	96,9
"	"	5% dextróza	24	99,4
"	0,57	0,75 % PVP + 1,5 % PG	24	74,4

Sol'	mg/ml	Spojivo	h ^a	(%) ^b
"	0,49	1,5 % PVP + 3,0 % PG	24	90,0
"	100	5 % dextróza	6	93,0
"	100	30 % sorbitol	24	93,2
"	30	5% dextróza	24	92,2
"	30	20 % sorbitol	24	93,2
"	20	5 % dextróza	24	92,4
"	20	10 % dextróza	24	93,4
"	20	10 % dextróza + 10 % PG	24	95,6
"	20	5 % dextróza	24 (13 °C)	93,7
"	20	5 % dextróza	24	90,1
"	20	5 % dextróza + K-fosfátový pufor, 2,5 % w/v (pH 7)	20	92,6
"	20	" (pH 6,5)	24	89,4
"	"	" (pH 6)	24	84,6
"	"	" (pH 7,5)	"	93,4
"	"	5 % dextróza + citrátový pufor, 0,3 % w/v (pH 8)	21	92,9
"	"	10 % dextróza + 10 % PG + Na- fosfátový pufor, 0,3 % w/v (pH 7,5)	24	90,7
"	"	"	24 (4 °C)	97,4
"	"	" (pH 8)	" (4 °C)	96,4
"	"	10 % dextróza + 10 % PG + cit- rátový pufor, 0,3 % w/v (pH 7,4)	24 (4 °C)	97,6
"	"	10 % dextróza + 10 % PG	24 (4 °C)	97,6

Sol'	mg/ml	Spojivo	h ^a	(%) ^b
"	30	10 % dextróza + 10 % PG + citrátový pufor, 0,3 % w/v (pH 7,5)	24 (4 °C)	98,0
"	20	5 % dextróza + 5 % PG + citrátový pufor, 0,3 % w/v (pH 7,5)	26 (4 °C)	97,2
"	100	10 % dextróza + 10 % PG + citrátový pufor, 0,3 % w/v (pH 7,5)	24	94,2
"	20	5 % dextróza + citrátový pufor, 0,3 % w/v (pH 7,5)	27 (4 °C)	96,6
"	100	30 % sorbitol	24	93,2
"	30	5 % dextróza	24	92,2
"	30	20 % sorbitol	24	93,2
"	20	5 % dextróza	24	92,4
"	20	10 % dextróza	24	93,4
"	20	10 % dextróza + 10 % PG	24	95,6
"	20	5 % dextróza	24	90,2
"	20	5 % dextróza	25 (10 °C)	93,7
"	20	5 % dextróza + 5 % pufor (pH 7,0)	24	92,6

^a hodiny po príprave prostriedku

^b percento zvyšného 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu zistené kvapalinovou vysokovýkonnou chromatografickou analýzou.

V mnohých prípadoch vykazujú zlúčeniny sodných solí, vrátane sodných solí hydrogenfosfátu sodného zlepšenú stabilitu v porovnaní s neutrálnou zlúčeninou. Tieto soli vykazujú zlepšenú rozpustnosť oproti neutrálnej zlúčenine vo vodnom prostredí.

3. Lyofilizované prášky

Mimoriadny význam majú podľa vynálezu lyofilizované prášky, ktoré môžu byť rekonštituované na podávanie ako roztoky, emulzie a iné zmesi. Môžu byť aj formulované ako pevné látky alebo gély.

Vynález sa týka najmä prostriedkov natriumhydrogenfosfátu alebo sodnej soli sulfamidových zlúčenín, ktoré majú zlepšenú stabilitu v porovnaní s prostriedkami obsahujúcimi neutrálne sulfónamidy. Špecificky ide o prostriedok soli sulfónamidu sodného v podobe sterilného lyofilizovaného prášku. Zisťuje sa, že tieto prášky majú zvýšenú stabilitu oproti prostriedkom obsahujúcim neutrálne sulfónamidy.

Sterilný, lyofilizovaný prášok sa pripravuje rozpustením sodnej soli v roztoku pufru fosfátu sodného, obsahujúceho dextrózu alebo iný vhodný excipient. Nasledujúca sterilná filtrácia roztoku nasledovaná lyofilizáciou pri podmienkach známych pracovníkom v odbore, poskytuje žiaduci produkt. Lyofilizovaný prášok sa pripravuje rozpustením dextrózy, sorbitolu, fruktózy, kukuričného sirupu, xylitolu, glycerínu, glukózy, sacharózy alebo iného vhodného činidla v hmotnostnom množstve približne 1 až 20 %, výhodne približne 5 až 15 % vo vhodnom puffri, ako je citrát, sodný alebo draselný fosfát alebo iný takýto puffor známy pracovníkom v odbore, zvyčajne s približne neutrálnou hodnotou pH. Do výslednej zmesi sa pridá zvolená soľ, výhodne sodná soľ sulfónamidu (približne 1 g soli na 10 až 100 g puffrového roztoku, spravidla približne 1 g/30 g), s teplotou výhodne vyššou ako je laboratórna teplota, výhodnejšie pri teplote 30 až 35 °C a zmes sa mieša až do rozpustenia. Výsledná zmes sa zriedi pridaním pufru (tak, že výsledná koncentrácia soli poklesne o približne 10 až 50 %, spravidla približne o 15 až 25 %). Výsledná zmes sa sterilne filtruje alebo sa spracuje tak, že sa odstránia nerozpustené častice a zaručí sa sterilita a potom sa dávkuje do liekoviek na lyofilizáciu. Každá liekovka obsahuje jedinou dávku (100 až 500 mg, výhodne 250 mg) alebo niekoľko dávok sulfónamidovej soli. Lyofilizovaný prášok sa môže skladovať pri vhodných podmienkach, ako napríklad pri teplote 4 °C až laboratórnej teplote. Podrobnosti sú uvedené v príkladoch.

Rekonštitúcia tohto lyofilizovaného prášku vodou na injektovanie poskytuje prostriedok na použitie v parenterálnom podávaní sodných solí sulfónamidov. Na rekonštitúciu sa pridáva približne 1 až 50 mg, výhodne 5 až 35 mg, výhodnejšie 9 až

30 mg na ml sterilnej vody alebo sterilného vhodného nosiča. presné množstvo závisí na ošetrovanej indikácii a na zvolenej zlúčenine. Takéto množstvo je možné stanoviť empiricky.

V jednom uskutočnení obsahuje prostriedok lyofilizovanej pevnej látky obsahujúcu jednu alebo niekoľko solí hydrogensfosfátu sodného, alebo sodnej soli alebo niekoľko sulfónamidových zlúčenín všeobecného vzorca I a obsahujú aj jednu alebo niekoľko z nasledujúcich zložiek:

pufor, ako sodný alebo draselný fosfát alebo citrát,

rozpúšťacie činidlo, ako je LABRASOL, dimetylsulfoxid, bis(trimetylsilyl)acetamid, etanol, propylénglykol (PG), alebo polyvinylpyrolidón (PVP) a

cukor alebo uhľohydrát, ako je sorbitol alebo dextróza.

Vo výhodnejších vyhotoveniach obsahuje prostriedok jednu alebo niekoľko solí hydrogensfosfátu sodného alebo sodíka, výhodne sodíka jednej alebo niekoľkých sulfónamidových zlúčenín všeobecného vzorca I, pufor, ako je sodný alebo draselný fosfát alebo citrát a cukor alebo uhľohydrát, ako je sorbitol alebo dextróza.

V najvýhodnejšom vyhotovení obsahuje prostriedok jednu alebo niekoľko sodných solí sulfónamidových zlúčenín, fosfát sodný ako pufor a dextrózu. Príprava týchto prostriedkov je opísaná v príkladoch.

4. Vonkajšie podávanie

Zmesi na vonkajšie podávanie sa pripravujú spôsobom opísaným na lokálne a systematické podávanie. Výslednými zmesami môžu byť napríklad roztoky, suspenzie alebo emulzie formulujúce sa ako krémy, gély, masti, emulzie, roztoky, elixíry, vodičky, suspenzie, tinktúry, pasty, peny, aerosóly, irigácie, spreje, čapíky, bandáže, kožné náplasti alebo akékoľvek iné prostriedky vhodné na vonkajšie podávanie.

Sodné soli a iné deriváty zlúčenín môžu byť formulované ako aerosóly na vonkajšie podávanie, ako inhalovaním (napríklad americký patentový spis číslo 4 044 126, 4 414 209 a 4 364 932, ktoré opisujú aerosóly na odovzdávanie steroidu vhodného na liečenie zápalových ochorení najmä astmy). Tieto prostriedky, určené na podávanie do dýchacieho traktu, môžu mať formu aerosólu alebo roztoku do rozprašovača alebo mikroskopicky jemného prášku na vdychovanie, samotného

alebo v kombinácii s inertným nosičom ako je laktóza. V takom prípade majú čiastočky stredný priemer menší ako 50 μm , výhodne menší ako 10 μm .

Sodné soli zlúčenín môžu byť formulované pre lokálne alebo vonkajšie aplikácie, ako je nanášanie na pokožku a sliznicové membrány, ako je oko, vo forme gélov, krémov, očných kvapiek alebo na intracisternálne alebo intraspínálne aplikovanie. Topické podávanie je určené na transdermálne uvoľňovanie a aj na nanášanie do oka alebo sliznice alebo na inhalačnú terapiu. Podávať sa môžu aj nosné roztoky účinnej látky samotné alebo v kombinácii s inými farmaceuticky prijateľnými excipientami.

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

5. Výrobky

Deriváty, najmä soli, kyseliny, estery a výhodne sodné soli zlúčenín môžu byť balené ako výrobky obsahujúce v obalovom materiáli sodnú soľ zlúčeniny podľa vynálezu, ktorá je účinná ako antagonistka pôsobenia endotelínu, na zmierňovanie príznakov porúch sprostredkovaných endotelínom alebo na inhibíciu väzby peptidu endotelínu na receptor ET s IC_{50} menším ako približne 10 μM vo vnútri obalového materiálu a s vinetou vyznačujúcou, že zlúčeniny alebo jej soli sa používajú na antagonizáciu účinkov endotelínu, na liečbu endotelínom sprostredkovaných porúch alebo na inhibíciu väzby endotelínového peptidu na receptor ET.

6. Formulácia pre iné spôsoby podávania

V závislosti na ošetrovanom stave sú možné aj iné cesty podávania, ako je vonkajšia aplikácia, kožné náplasti a rektálne podávanie.

Napríklad farmaceutickými dávkovacími formami na rektálne podávanie sú rektálne čapíky, kapsule a tabletky na systemické pôsobenie. Rektálnymi čapíkmi sa tu myslia pevné telieska na zavedenie do rekta, ktoré sa roztopia alebo zmäknú vplyvom teploty tela, čím sa uvoľní jedna alebo niekoľko farmaceuticky účinných zložiek. Farmaceuticky prijateľnými látkami používanými v rektálnych čapíkoch sú

zásady alebo nosiče a činidlá na zvyšovanie teploty topenia. Príklady zásad sú kakaové maslo (theobroma oil), glycerín-želatína, karbowax (polyoxyetylén glykol) a vhodné zmesi monoglyceridov, diglyceridov a triglyceridov mastných kyselín. Použiť je možné kombinácie rôznych zásad. Medzi činidlami zvyšujúcimi teplotu topenia čapíkov patria spermaceti a vosk. Rektálne čapíky sa môžu pripravovať lisovaním alebo odlievaním. Bežná hmotnosť rektálneho čapíku je 2 až 3 g.

Tablety a kapsule na rektálne podávanie sa vyrábajú s použitím rovnakej farmaceuticky prijateľnej látky a rovnakými spôsobmi ako prostriedky na orálne podávanie.

E. Vyhodnotenie biologickej aktivity zlúčenín

Na testovanie zlúčenín sú k dispozícii fyziologické a biochemické postupy na zisťovanie zlúčenín, ktoré majú biologické účinky peptidu endotelínu alebo schopnosť inhibovať endotelínové peptidy. Zlúčeniny, ktoré vykazujú účinky *in vitro*, ako je schopnosť viazať receptory endotelínu alebo konkurovať jednému alebo niekoľkým endotelínovým peptidom pri väzbe receptorov endotelínu, je možné použiť na izoláciu receptorov endotelínu a pri rozlišovaní špecifik receptorov endotelínu a sú kandidátmi na použitie v spôsoboch ošetrovania porúch sprostredkovaných endotelínom.

Je teda možné identifikovať iné výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I a II vedľa tých, ktoré sú tu identifikované, ktoré sú antagonistami alebo agonistami endotelínu pomocou takýchto skríňových skúšok.

1. Identifikovanie zlúčenín, ktoré modulujú aktivitu peptidu endotelínu

Zlúčeniny sa skúšajú z hľadiska schopnosti modulovať aktivitu endotelínu 1. Pracovníkom v odbore je známy celý rad testov na vyhodnocovanie zlúčenín so zreteľom na modulovanie aktivity endotelínu (napríklad patentový spis číslo US 5 114 918, Ishikawa a kol.; EP A1 0 436189 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD zo 7. októbra 1991; Borges a kol., Eur. J. Pharm. 165, str. 223 až 230, 1989; Filep a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, str. 171 až 176, 1991). Štúdie *in vitro* môžu byť doplnené štúdiami *in vivo* (napríklad americký patentový spis číslo 5 114 918

Ishikawa a kol.; EP A1 0 436189 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD zo 7. októbra 1991) a tak sa vyhodnotia farmaceutické aktivity. Takéto skúšky sú tu opísané v príkladoch a zahŕňajú schopnosť súťažiť s väzbou receptorov ET_A a ET_B prítomných na membránach izolovaných z bunkových línií, ktoré boli spracované génovým inžinierstvom na expresovanie receptorov ET_A a ET_B na povrchu svojich buniek.

Vlastnosti potenciálnych antagonistov sa môžu posudzovať ako funkcie ich schopnosti inhibovať endotelínom vybudené aktivity *in vitro* pomocou zvláštneho tkaniva, ako sú krysie portálne žily a aorty aj krysia maternica, trachea a semenovod (napríklad Borges, R., von Grafenstein, H. a Knight, D.E. „Tissue selectivity of endothelin“, Eur. J. Pharmacol. 165, str. 223 až 230, 1989). Schopnosť pôsobiť ako antagonista endotelínu *in vivo* môže byť testovaná na hypertenzných krysách, myšacej ddy alebo na iných uznaných modeloch zvierat (Kaltenbronn a kol., J. Med. Chem. 33, str. 838 až 845; americký patentový spis číslo 5 114 918 Ishikawa a kol.; EP A1 0 436 189 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD, zo 7. októbra 1991; Bolger a kol. J. Pharmacol Exp. Ther. 225, str. 291 až 300, 1983). Použitím výsledkov takýchto štúdií na zvieratách môže byť vyhodnotená farmaceutická účinnosť a môžu byť stanovené farmaceuticky účinné dávky. Potenciálny antagonista môže byť vyhodnotený aj pomocou testov *in vitro* a *in vivo* testami známym pracovníkom v odbore.

Aktivita endotelínu môže byť identifikovaná schopnosťou skúšanej zlúčeniny stimulovať konstriktie izolovanej hrudnej aorty krysy (Borges a kol., „Tissue selectivity of endothelin“, Eur. J. Pharmacol. 165, Str. 223 až 230, 1989). Na uskutočnenie skúšky sa endotelium oškriabe a prstencové segmenty sa namontujú pod napätím vo vlákňitom kúpeli a spracujú sa endotelínom v prítomnosti skúšanej zlúčeniny. Zaznamenávajú sa zmeny endotelínom vyvolaného napätia. Môžu byť vytvorené krivky odozvy na dávku a použijú sa na poskytnutie informácií, týkajúcich sa inhibičnej potencie skúšanej zlúčeniny. Iné tkanivá, vrátane srdca, kostných svalov, obličiek, maternice, trachey a semenovodu môžu byť použité na vyhodnotenie účinkov príslušnej skúšanej zlúčeniny na kontrakciu tkaniva.

Antagonistami špecifikovanými na izotopy endotelínu môžu byť identifikované schopnosti skúšanej zlúčeniny interferovať s endotelínom väzbou na rôzne tkanivá alebo bunky expresovaním rôznych subtypov receptorov endotelínu alebo

interferovať s biologickými účinkami endotelínu alebo izotopu endotelínu (Takayanagi a kol., Reg. Pep. 32, str. 23 až 37, 1991; Pánek a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 183, str. 566 až 571, 1992). Napríklad receptory ET_B sú expresované žilových endoteliálnych bunkách, možno sprostredkujúce uvoľňovanie prostacyklínu a od endotelínu odvodeného relaxačného faktoru (De Nucci a kol., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 85, str. 9797, 1988). V kultivovaných endotelínových bunkách, ktoré expresujú receptory ET_B , sa receptory ET_A nezisťujú.

Väzba zlúčenín alebo inhibícia väzby endotelínu na receptory ET_B môže byť posudzovaná meraním inhibície endotelínom-1 sprostredkovaného uvoľňovania prostacyklínu, merané jeho hlavným stabilným metabolitom 6-keto $PGF_{1\alpha}$ z kultivovaných hovädzích aortových endoteliálnych buniek (napríklad Filep a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, str. 171 až 176, 1991). Teda môže byť relatívna afinita zlúčenín na rôzne receptory endotelínu vyhodnocovaná stanovením kriviek odozvy inhibičnej dávky pomocou tkaniva, ktorá sa líši receptorovým subtype.

Pomocou týchto skúšok bola a je posudzovaná relatívna afinita zlúčenín k receptorom ET_A a ET_B . Vyberajú sa zlúčeniny, ktoré majú žiaduce vlastnosti, ako je špecifická inhibícia väzby endotelínu 1. Vybrané zlúčeniny, ktoré vykazujú žiaduce aktivity, môžu byť terapeuticky užitočné a skúšajú sa na také použitie pomocou vyššie opísaných testov, z ktorých môže byť vyhodnotená účinnosť *in vivo* (napríklad americký patentový spis číslo US 5 248 807, US 5 240 910, US 5 198 548, US 5 187 195, US 5 082 838, US 5 230 999; uverejnená kanadská prihláška vynálezu číslo 2 067 288 a 2 071 193; uverejnená britská prihláška vynálezu 2 259 450, medzinárodná PCT zverejnená prihláška vynálezu č. WO 93/08799; Benigi a kol., Kidney International 44, str. 440 až 444, 1993; a Nirei a kol. Life Sciences 52, str. 1869 až 1874, 1993). Zlúčeniny, ktoré vykazujú aktivitu *in vitro*, ktorá je v korelácii s účinkami *in vivo*, sa potom formulujú do vhodných farmaceutických prostriedkov a používajú sa ich ako liečivá.

Zlúčeniny môžu byť použité aj pri spôsoboch identifikácie a izolácie receptorov špecifických pre endotelín a pri konštrukcii zlúčenín, ktoré sú mocnejšími antagonistami alebo agonistami endotelínu, alebo ktoré sú viacej špecifické najmä pre receptory endotelínu.

2. Izolácia receptorov endotelínu

Existuje spôsob identifikácie receptorov endotelínu. Pri vykonávaní tohto spôsobu sa viaže jedna alebo niekoľko zlúčenín na nosič a použijú sa pri spôsoboch afinitného čistenia receptorov. Pri výbere zlúčenín sa zvláštnymi špecifikáciami môžu identifikovať určité podtriedy receptorov ET.

Jedna alebo niekoľko zlúčenín sa môže viazať na vhodnú živicu, ako je Affi-gel, kovalentnou alebo inou väzbou spôsobmi, ktoré sú pracovníkom v odbore známe, na viazanie endotelínu na takúto živicu (Schvartz a kol., Endokrinology 126, str. 3218 až 3222, 1990). Viazanými zlúčeninami môžu byť zlúčeniny, ktoré sú špecifické pre receptor ET_A a ET_B alebo pre iné podtriedy receptorov.

Živice sa predbežne vyvážia vhodným pufrom, zvyčajne pri fyziologickej hodnote pH (7 až 8). Prostriedok, obsahujúci rozpustné receptory vo zvolenom tkanive, sa zmieša so živcou, na ktorú je zlúčenina viazaná, a receptory sa selektívne eluujú. Receptory môžu byť identifikované skúškou na svoju väzbu k endotelínovému izopeptidu alebo k analógu alebo inými spôsobmi, ktorými sa proteíny identifikujú a charakterizujú.

Príprava receptorov, živica a spôsob eluovania je možné vykonávať modifikáciou štandardných protokolov známych pracovníkom v odbore (napríklad Schvartz a kol., Endokrinology 126, str. 3218 až 3222, 1990).

Sú aj iné spôsoby, ako rozlíšiť typ receptora, založené na diferenčnej aktivite akejkoľvek zlúčeniny podľa vynálezu. Použiť je možné aj akékoľvek tu opísanej skúšky na meranie afinity vybraných zlúčenín k receptorom endotelínu na rozlíšenie receptorových subtypov na základe afinity k príslušným zlúčeninám. Najmä môže byť identifikovaný neznámy receptor, ako receptor ET_A a ET_B, meraním väzbovej aktivity neznámeho receptora pre zlúčeniny podľa vynálezu, ktorá má známu afinitu k jednému receptoru oproti druhému. Takáto preferenčná interakcia je užitočná na stanovenie príslušnej choroby, ktorá môže byť liečená zlúčeninami podľa vynálezu. Napríklad zlúčeniny s vysokou afinitou k receptorom ET_A a s malou alebo žiadnou afinitou k receptoru ET_B, sú vhodné na použitie ako hypertenzné činidlá; zatiaľ čo zlúčeniny, ktoré sú prednostne v interakcii s receptormi ET_B, sú vhodné na použitie ako činidlá pôsobiace proti astme.

Nasledujúce príklady vynálezov objasňujú, bez toho, aby ho akokoľvek obmedzovali.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(aminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid

Do roztoku N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-karboxytiofén-3-sulfónamidu (1 g, 2,72 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pri laboratórnej teplote pridá karbonyldiimidazol (485 mg, 2,99 mmol). Zmes sa mieša 15 minút. Pridá sa vodný amoniak (5 ml) a zmes sa mieša pri laboratórnej teplote 30 minút. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a 1N kyselinu chlorovodíkovú. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým. Pevná látka sa prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa rekryštalizuje z etylacetátu, čím sa získa N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(aminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid (946 mg, 95 % výťažok) v podobe bielej pevnej látky s teplotou topenia 168 až 170 °C.

Príklad 2

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzoyl]tiofén-3-sulfónamid

A. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(N-metoxy-N-metyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(N-metoxy-N-metyl)karboxamid]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 1 s výnimkou, že namiesto amóniumhydrochloridu sa použije N,O-dimetylhydroxylamín. Výťažok je 90 %.

B. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzoyl]tiofén-3-sulfónamid

Do roztoku N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(N-metoxy-N-metylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamidu (A) (652 mg, 1,59 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pri laboratórnej teplote pridá čerstvo pripravený (3,4-metyléndioxy)fenylmagnéziumbromid (1,28 g) (3,4-metyléndioxy)brómbenzénu a 172 mg horčikových triesok). Výsledná zmes sa udržiava 30 minút na teplote spätného

toku. Pre spracovanie sa zmes nechá vychladnúť na laboratórnu teplotu a reakcia sa skončí pridaním 1N kyseliny chlorovodíkovej (10 ml). Tetrahydrofurán sa odparí. Vodný zvyšok sa rozdelí medzi 1N kyselinu chlorovodíkovú a etylacetát. Organická vrstva sa skoncentruje a zvyšok sa čistí chromatografiou HPLC, čím sa získa N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzoyl]tiofén-3-sulfónamid (90 mg, 12 % výt'azok) ako tmavožltý prášok s teplotou topenia 47 až 49 °C.

Príklad 3

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-hydroxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid

Rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 1 sa pripraví N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(hydroxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid s výnimkou, že namiesto hydroxidu amónneho sa použije 3-aminofenol. Produkt sa čistí chromatografiou HPLC, čím sa získa N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-hydroxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid (50 mg, 18 % výt'azok) v podobe nevýrazne žltej pevnej látky s teplotou topenia 42 až 44 °C.

Príklad 4

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 2 s výnimkou, že namiesto (3,4-metyléndioxy)fenylmagnéziumbromidu sa použije piperonylmagnéziiumchlorid a reakčná zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote namiesto 30 minút pri teplote spätného toku. Surová zmes sa čistí chromatografiou HPLC, čím sa získa N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid (20 mg, 40 % výt'azok) v podobe žltého oleja.

Príklad 5

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví rovnako ako podľa príkladu 4 s výnimkou, že namiesto N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-karboxyltiofén-3-sulfónamidu sa použije N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-karboxyltiofén-3-sulfónamid. Získa sa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid (3 g, 50 % výt'azok) vyčistený chromatografiou HPLC v podobe žltej pevnej látky s teplotou topenia 35 až 38 °C.

Príklad 6

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metyl]fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid, označovaný aj ako 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl-3-tienylsulfónamido)izoxazol a N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid.

A. (3,4-metyléndioxy)-6-metylbenzylchlorid

Do 1 : 1 zmesi etyléru (100 ml) a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (100 ml) pri teplote 0 °C sa pridá (3,4-metyléndioxy)toluén (10 ml). Prikvapká sa formaldehyd (20 ml, 37 % vo vode). Reakčná zmes sa mieša dve hodiny pri teplote 0 °C a pri laboratórnej teplote počas ďalších desiatich hodín. Reakčná zmes sa zriedi etyléterom (100 ml) a obe vrstvy sa oddelia. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým, pevná látka sa odfiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa zahrieva s hexánom (200 ml) a nerozpustné podiely sa z horúceho roztoku odfiltrujú. Filtrát sa skoncentruje, čím sa získa zmes (3,4-metyléndioxy)-6-metylbenzylchloridu (9,4 g, 63 % výt'azok) a bis(3,4-metyléndioxy)-6-metylfenylmetánu (3,6 g) v podobe bielej pevnej látky. Táto zmes sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom stupni.

B. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metyl]fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metyl]fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 5 s použitím (3,4-(metyléndioxy)-6-metylbenzylchloridu namiesto (3,4-metyléndioxy)-benzylchloridu. Surový produkt sa vyčistí preparatívnou chromatografiou HPLC, čím sa získa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-5-metyl]fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid v podobe žltého prášku (71 % výt'azok), s teplotou topenia 42 až 45 °C.

Príklad 7

sodná soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu

A. Príprava 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu

1. Príprava 5-chlórmetyl-6-metylbenzo[d][1,3]dioxolu

Do zmesi metylénchloridu (130 l), koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (130 l) a tetrabutylamóniumbromidu (1,61 kg) sa pridá 5-metylbenzo[d][1,3]dioxol (10 kg) a následne pomaly formaldehyd (14 l, hmotnostne 37 % vo vode). Zmes sa mieša cez noc. Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa so získaním oleja. Pridá sa hexán (180 l) a zmes sa zahreje na var. Horúci hexánový roztok sa dekantuje od zvyšku ťažkého oleja a odparí sa na takmer čistý 5-chlórmetyl-6-metylbenzo[d][1,3]dioxol v podobe bielej pevnej látky. Rekryštalizáciou z hexánu (50 l) sa získa 5-chlórmetyl-6-metylbenzo[d][1,3]dioxol (80 % výt'azok po rekryštalizovaní).

2. Príprava (4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(2-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu

Časť roztoku 5-chlórmetyl-6-metylbenzo[d][1,3]dioxolu (16,8 g, 0,09 mol) v tetrahydrofuráne (120 ml) sa pridá do dobre miešanej kaše práškového horčíka (3,3 g, 0,136 g.atóm, Alfa alebo Johnson-Matthey, 850 + 150 µm [20 + 100 mesh]) v tetrahydrofuráne (120 ml) pri laboratórnej teplote. Výsledná reakčná zmes sa zahreje počas dvoch až troch minút na teplotu 40 až 45 °C, čo spôsobí naštartovanie

reakcie. Akonáhle je horčík aktivovaný ohrevom a reakcia začala, schladí sa zmes a udržiava sa na teplote pod približne 8 °C. Namiesto ohrevu môže byť horčík aktivovaný dibrómetánom.

Banka, obsahujúca reakčnú zmes, sa schladí a počas 1,5 hodiny sa prikvapáva zvyšný roztok 5-chlórmetyl-6-metylbenzo[d][1,3]dioxolu pri zachovaní vnútornej teploty pod 8 °C. Riadenie teploty je dôležité: ak sa vytvorí Grignardova zlúčenina a udržiava sa pod teplotou 8 °C, nedochádza k Wurtzovej väzbe. Dlhší čas pri vyššej teplote podporuje Wurtzovu väzbu. Wurtzovej väzbe sa môže zabrániť použitím vysoko kvalitného horčíka a udržiavaním teploty Grignardového činidla pod 8 °C pri intenzívnom miešaní. Reakcia prebieha pri teplote -20 °C, takže každá teplota pod 8 °C je prijateľná, pri ktorej sa tvorí Grignardovo činidlo. Farba reakčnej zmesi je zelená.

Reakčná zmes sa mieša ďalších 5 minút pri teplote 0 °C, zatiaľ čo sa do dávkovacieho lievika pridá N²-metoxy-N²-metyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid (6,6 g, 0,018 mol) v bezvodnom tetrahydrofuráne (90 ml). Reakčná zmes sa dva razy odplyňuje a potom sa pri teplote 0 °C počas piatich minút pridá N²-metoxy-N²-metyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid. Chromatografia na tenkej vrstve reakčnej zmesi (oxid kremičitý, 12 % metanol/dichlórmetán), uskutočnená bezprostredne po príprave, nevykazuje žiadny N²-metoxy-N²-metyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid.

Reakčná zmes sa prevedie do banky obsahujúcej 1N kyselinu chlorovodíkovú (400 ml, 0,4 mol kyseliny chlorovodíkovej, ľadový kúpeľ pri miešaní) a zmes sa mieša 2 až 4 minúty, prevedie sa do deliaceho lievika a zriedi sa etylacetátom (300 ml). Vrstva sa oddelí po pretrepaní. Vodná vrstva sa extrahuje ďalším etylacetátom (150 ml) a spojené organické fázy sa premyjú polosolankou. Po oddelení sa tetrahydrofurán odstráni vysušením organickej vrstvy síranom horečnatým a produkt sa skoncentruje pri zníženom tlaku pri teplote približne 39 °C.

B. Príprava sodnej soli 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl-3-tienylsulfónamido)izoxazolu

Produkt A sa znovu rozpustí v etylacetáte a premyva sa nasýteným hydrogenuhličitanom sodným (5 x 50 ml) až do odfarbenia premývacieho roztoku.

Roztok sa premyje soľankou, vysuší sa síranom sodným a skoncentruje sa vo vákuu, pričom sa získa polokryštalický žltý zvyšok. Do roztoku sa pridá 100 ml dichlórmétánu a zmes sa mieša v prostredí dusíka 5 až 10 minút, pokiaľ sa nevytvorí jemne kryštalický produkt. Pridá sa éter (150 ml) a zmes sa mieša potrebný čas (približne 10 minút). Produkt sa izoluje filtráciou, premyje sa zmesou dichlórmétán/éter (1 : 2) (30 ml), potom éterom (30 ml) a vysuší sa pri zníženom tlaku. Pri príprave podľa špecifického, vyššie opísaného uskutočnenia sa získa sodná soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu v množstve 7,3 g s čistotou približne 85 % (chromatografia HPLC, RP, 40 % acetonitril/voda, 0,1 % trifluóroctovej kyseliny neutralizovanej amoniakom na hodnotu pH 2,5, pri izokratických podmienkach, 1 ml/min).

Uvedená soľ sa rozpustí vo vode (600 ml) pri teplote 10 °C, roztok sa krátko zamieša (približne 3 minúty) a filtruje sa cez vrstvu papierových filtrov (napríklad tri filtre) pri odsávaní. V niektorých prípadoch veľké množstvo nečistôt, ktoré nie sú rozpustné vo vode (10 alebo viacej percent) filtráciu veľmi spomalia. Tomuto problému je možné predísť pomocou väčších filtrov. Zvyčajne nie sú problémy s filtráciou pri čistote surovej soli 90 % alebo vyššej.

Zelenkavý mierne zakalený roztok, získaný filtráciou, sa schladí v ľadovom kúpeli a okyslí sa 4N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 2. Pri hodnote pH roztoku 2 sa produkt vyzráža ako mliečny nefiltrovateľný materiál. Pomalým prikvapkávaním 4 N kyseliny chlorovodíkovej sa produkt zmení na jemnú, ľahko filtrovateľnú zrazeninu. Bledo žltá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou až do neutrálnej reakcie a na filtri sa vylisuje na odstránenie prebytočnej vody. Získaná voľná kyselina má čistotu 95 % podľa chromatografie HPLC.

Produkt vo forme voľnej kyseliny sa rozpustí v etylacetáte (približne 100 ml), premyje sa soľankou (30 ml) a voda sa odstráni. Dehydrovaný roztok sa pretrepe s nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 30 ml), potom znovu soľankou, vysuší sa síranom sodným a skoncentruje sa vo vákuu (teplota kúpeľa pod 40 °C), čím sa získa veľmi žiarivo žltá pena. Po úplnom odstránení etylacetátu z tohto produktu sa pridá dichlórmétán (100 ml) a zmes sa mieša 5 až 10 minút, pokiaľ produkt nevykryštalizuje. Pridá sa éter (150 ml) a v miešaní sa pokračuje 10 minút. Vytvorená pevná látka sa izoluje filtráciou, premyje sa zmesou

dichlórmetán/éter (1 : 2) (30 ml), potom éterom (30 ml) a vysuší sa pri zníženom tlaku. Týmto čistením sa získa sodná soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu vo vysokom výťažku (5,7 g, 68 % teórie) s dobrou čistotou (98,2 % podľa chromatografie HPLC). Produkt sa môže čistiť rekryštalizovaním zo systému etanol/metyl-*terc*-butyléter (MTBE) po uvedenom čistení, ak je východisková čistota dostatočne vysoká.

C. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metyl]fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid, hydrogénfosfátová sodná soľ označovaná aj ako 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl-3-tienylsulfónamido)izoxazol, hydrogenfosfátová sodná soľ

Do pevnej zmesi N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metyl]fenylacetyl-3-tiofénsulfónamidu (1,1492 g, 2,5263 mmol) a dibázického fosfátu sodného (0,3486 g, 2,5263 mmol) sa pridá deionizovaná voda (25 ml) a acetonitril (25 ml). Výsledná zmes sa dobre pretrepe a udržiava sa na teplote 50 °C až do získania číreho roztoku, ktorý sa filtruje. Filtrát sa zmrazí na -78 °C a lyofilizuje sa na získanie soli v podobe žltého prášku (1,50 g).

Príklad 8

Prostriedok natriumsulfónamidových solí v podobe lyofilizovaného prášku

Prostriedok sodnej soli 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl-3-tienylsulfónamido)izoxazolu na parenterálne podávanie

Pripraví sa fosfátový pufor pridaním 3 200 ml sterilnej vody na injektovanie, USP, do 4 l odmerného valca. Do sterilnej vody sa pridá dibázický heptahydrát fosforečnanu sodného, USP (21,44 g) a zmes sa mieša päť minút alebo až do rozpustenia pevnej látky. Pridá sa monobázický fosforečnan sodný, USP (11,04 g) a zmes sa mieša až do rozpustenia pevnej látky. Roztok sa zriedi na 4,0 l a mieša sa. Do kade s objemom 8 litrov sa pridá 3 000 g natriumfosfátového pufru, pridá sa dextróza, USP (200,0 g) a zmes sa ohreje na vodnom kúpeli na teplotu 30 až 35 °C a mieša sa až do úplného rozpustenia. Pri účinnom miešaní sa pridá sodná soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)-

izoxazolu, (100,0 g). Zmes sa mieša najmenej 10 minút alebo pokiaľ nevznikne roztok.

Po rozpustení sodnej soli sa roztok vezme z vodného kúpeľa, zriedi sa 4000 g pufru fosfátu sodného a mieša sa 5 minút. Roztok sa sterilne filtruje cez 0,22 mikrónový filter Durapore Molipak 200. Prefiltrovaný roztok sa plní do sterilných liekoviek a lyofilizuje sa pri štandardných podmienkach. Liekovky sa zazátkujú. Lyofilizovaný produkt sa rekonštituuje buď 9,4 ml alebo 19,4 ml vody na injektovanie, za získania konečnej koncentrácie 25 mg/ml alebo 12,5 mg/ml.

Príklad 9

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)tiofén-2-sulfónamid

Do suspenzie hydridu sodného (60 % disperzie v minerálnom oleji, 90 mg, 2,2 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (1 ml) sa pri teplote 0 až 5 °C pridá roztok 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu (177 mg, 1,0 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (2 ml). Mieša sa počas 5 minút pri teplote 0 až 5 °C a 10 minút pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa znovu schladí na 0 °C a prikvapká sa tiofén-2-sulfonylchlorid (200 mg, 1,1 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (2 ml). V miešaní sa pokračuje jednu hodinu; počas tohto času reakčná zmes pomaly vychladne na laboratórnu teplotu. Tetrahydrofurán sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa znovu rozpustí vo vode (10 ml), hodnota pH sa nastaví na 10 až 11 pridaním roztoku 5N hydroxidu sodného a extrahuje sa etylacetátom (3 x 10 ml) na odstránenie neutrálnych nečistôt. Vodná vrstva sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (hodnota pH 2 až 3) a extrahuje sa metylénchloridom (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým a skoncentrujú sa pri zníženom tlaku za získania N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)tiofén-2-sulfónamidu. Čistý materiál sa získa rekryštalizovaním použitím systému hexány/etylacetát (110 mg, 34 % výt'azok), s teplotou topenia 125 až 127 °C.

Príklad 10

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(3-izoxazolyl)tiofén-2-sulfónamid

Do suspenzie hydridu sodného (60 % disperzie v minerálnom oleji, 90 mg, 2,2 mmol v suchom tetrahydrofuráne (1 ml) sa pri teplote 0 až 5 °C pridá roztok 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu (177 mg, 1,0 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (2 ml). Mieša sa počas 5 minút pri teplote 0 až 5 °C a reakčná zmes sa nechá v priebehu 10 minút zahriať na laboratórnu teplotu na dokončenie reakcie. Reakčná zmes sa znovu schladí na teplotu 0 °C a pomaly sa pridá 5-(3-izoxazolyl)tiofén-2-sulfonylchlorid (273 mg, 1,1 mmol), rozpustený v suchom tetrahydrofuráne (2 ml). V miešaní sa pokračuje hodinu; počas tohto času reakčná zmes pomaly dosiahne laboratórnu teplotu. Tetrahydrofurán sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí vo vode (10 ml), hodnota pH sa nastaví na 2 až 3 pridaním koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa metylénchloridom (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým a skoncentrujú sa pri zníženom tlaku za získania N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(3-izoxazolyl)tiofén-2-sulfónamidu. Čistý materiál sa získa rekryštalizovaním zo systému hexány/etylacetát (160 mg, 41 % výt'azok) s teplotou topenia 120 až 123 °C.

Príklad 11

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfónamid

Pripraví sa N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfónamid rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 10 z 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu a z 2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfonylchloridu so 73 % výt'azkom. Vyčistenie sa dosiahne rekryštalizovaním zo systému etylacetát/hexány za získania kryštalickej pevnej látky s teplotou topenia 198 až 200 °C.

Príklad 12

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(karboxyl)tiofén-3-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfónamid (príklad 11) (1,5 g, 3,95 mmol) sa rozpustí v metanole (10 ml). Pridajú sa pelety hydroxidu sodného (1 g, 25 mmol) a niekoľko kvapiek vody. Výsledný roztok sa mieša 16 hodín pri teplote okolia. Metanol sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (2 x 10 ml). Vodná vrstva sa okyslí (na hodnotu pH 2) koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa etylacetátom (2 x 60 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a prefiltrujú sa. Po odstránení rozpúšťadla sa získa N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(karbometoxy)tiofén-3-sulfónamid (1,2 g, výťažok 82 %), ktorý sa vyčistí chromatografiou na silikagéli s použitím etylacetátu ako elučného činidla, s teplotou topenia 188 až 194 °C.

Príklad 13

N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-5-fenyltiofén-2-sulfónamid

A. N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-5-brómtiofén-2-sulfónamid

Pri laboratórnej teplote sa 3 hodiny mieša roztok 5-brómtiofén-2-sulfonylchloridu (2,75 g, 10 mmol) a 5-amino-3,4-dimetylizoxazolu (1,07 g, 9,57 mmol) v pyridíne obsahujúcom katalytické množstvo 4-dimethylaminopyridínu (DMAP, 10 mg). Roztok sa zahrievaním udržiava pri teplote 50 °C a mieša sa 1,5 hodiny, až do skončenia reakcie podľa chromatografie na tenkej vrstve. Pyridín sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa po extrakcii etylacetátom premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 25 ml), vodou (1 x 25 ml), soľankou (1 x 25 ml) a vysuší sa síranom horečnatým. Po odparení rozpúšťadla ostane viskózna hnedá guma, ktorá sa podrobí okamžitej chromatografii s použitím ako elučného činidla systému 3 % metanolu/hexány a získa sa 246 mg (10 % výťažok) čistého sulfónamidu.

B. N-(metoxyetoxymetyl)-N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-5-brómtiofén-2-sulfónamid

Do hydridu sodného (121 mg 60 % olejovej disperzie, 3 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (1 ml) sa pridá N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-5-brómtiofén-2-sulfónamid (680 mg, 2 mmol v suchom tetrahydrofuráne (2 ml)). Výsledná suspenzia

sa schladí na 0 °C a injekčnou striekačkou sa prikvapáva metoxyetoxymetylchlorid (334 mg, 2,68 mmol). Roztok sa ohreje na laboratórnu teplotu a v miešaní sa pokračuje cez noc. Po odparení rozpúšťadla ostane olej, ktorý sa extrahuje etylacetátom, premyje sa soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa. Okamžitou chromatografiou zvyšku na silikagéli s použitím ako elučného činidla systému 10 až 15 % etylacetátu/hexány sa získa 480 mg (56 % výt'azok) bezfarebného oleja.

C. N-(metoxyetoxymetyl)-N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-5-fenyltiofén-2-sulfónamid

Do roztoku N-(metoxyetoxymetyl)-N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-5-brómtiofén-2-sulfónamidu (200 mg, 0,47 mmol) a tetrakis(trifenylfosfín)paládia (23 mg, 0,02 mmol) v suchom benzéne (4 ml) sa v prostredí argónu pridá uhličitan sodný (2 ml 2M vodného roztoku), následne kyselina fenylboritá (86 mg, 0,71 mmol) v 2 ml 95 % etanolu. Zmes sa udržiava 12 hodín pri teplote spätného toku, zriedi sa 5 ml vody a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú soľankou (1 x 25 ml), vysušia sa a odparia. Zvyšok sa podrobí okamžitej chromatografii na silikagéli s použitím ako elučného činidla systému 25 % etylacetátu/hexány, čím sa získa 123 mg (62 % výt'azok) sulfónamidu v podobe bezfarebnej gummy.

D. N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-5-fenyltiofén-2-sulfónamid

Do roztoku N-(metoxyetoxymetyl)-N-(3,4-dimetyl-5-izoxazoly)-5-fenyltiofén-2-sulfónamidu (100 mg, 0,24 mmol v 3 ml 95 % etanolu) sa pridá kyselina chlorovodíková (3 ml 3N vodného roztoku) a výsledná zmes sa udržiava 6 hodín pri teplote spätného toku. Zmes sa skoncentruje, zriedi sa 5 ml vody, neutralizuje sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a okyslí sa na hodnotu pH 5 l'adovou kyselinou octovou. Zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 25 ml) a spojené organické extrakty sa premyjú soľankou (1 x 5 ml), vysušia sa a odparia. Okamžitou chromatografiou na silikagéli s použitím ako elučného činidla systému 2 % metanolu/chloroform a ďalším čistením reverznou fázovou chromatografiou HPLC sa

získa 33,4 mg (42 % výtťažok) čistého sulfónamidu v podobe bieleho prášku s teplotou topenia 176 až 178 °C.

Príklad 14

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazoly)-5-(4-etylfenyl)tiofén-2-sulfónamid

A. (N-(5-brómtiofén-2-sulfonyl)pyrol

Hydrid sodný (60 % olejová disperzia, 191 mg, 4,78 mmol) sa suspenduje v suchom tetrahydrofuráne (2 ml) a výsledná kalná suspenzia sa schladí na 0 °C v ľadovom kúpeľi. Počas 10 minút sa prikvapká pyrol (385 mg, 5,75 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (2 ml). Ľadový kúpeľ sa odstráni a roztok sa mieša pri laboratórnej teplote až do skončenia vývoja plynu (15 minút), pričom sa ocel'ovou kanylou prikvapkáva 5-brómtiofén-2-sulfonylchlorid (1,0 g, 3,82 mmol) vopred rozpustený v tetrahydrofuráne (4 ml). Mieša sa počas jednej hodiny pri laboratórnej teplote a zmes sa filtruje cez celit. Filtračný koláč sa pokropí tetrahydrofuránom a filtrát sa odparí, čím ostane svetlo hnedá pevná látka, ktorá sa rekryštalizuje z metanolu za získania sulfónamidu (821 mg, 74 % výtťažok) v podobe bieleho prášku.

B. 4-etylfenylboritá kyselina

Do roztoku 1-bróm-4-etylbenzénu (2,0 g, 11 mmol) v suchom éteri (5 ml) sa po kvapkách pridajú horčikové triesky (311 mg, 13 mmol) suspendované v suchom éteri. Po skončení prídavku sa suspenzia udržiava 15 minút pri teplote spätného toku a počas tejto doby zreaguje takmer všetok horčik. Roztok sa pridá do trimetylborátu (1,12 g, 11 mmol), vopred rozpusteného v éteri (5 ml) pri teplote -78 °C, ohreje sa na laboratórnu teplotu a mieša sa 90 minút. Reakcia sa skončí prídavkom 10 % vodnej kyseliny chlorovodíkovej (2 ml) a roztok sa extrahuje éterom. Spojený éterový extrakt sa extrahuje 1M roztokom hydroxidu sodného (2 x 20 ml), vodné extrakty sa okyslia zriedenou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 2 a extrahujú sa éterom (2 x 25 ml). Výsledné spojené éterové extrakty sa premyjú jednou vodou (10 ml) vysušia sa a odparia sa za získania bielej pevnej látky (676 mg, 38 % výtťažok) s teplotou topenia 138 až 140 °C.

C. N-(5-(4-etylfenyl)tiofén-2-sulfonyl)pyrol

Rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 13C sa pripraví N-(5-(4-etylfenyl)tiofén-2-sulfonyl)pyrol z 4-etylfenylboritej kyseliny a z N-(5-brómtiofénsulfonyl)pyrolu. Čistením stĺpcovou chromatografiou s použitím ako elučného činidla systému 10 % etylacetátu/hexány sa získa čistý sulfónamid ako trieslovo zafarbená pevná látka v 81 % výťažku.

D. 5-chlórsulfonyl-2-(4-etylfenyl)tiofén

Roztok N-(5-(4-etylfenyl)tiofén-2-sulfonyl)pyrolu (100 mg, 0,32 mmol) a 6N hydroxidu sodného (1 ml) v metanole (1,5 ml) sa udržiava pri teplote spätného toku približne 6 hodín. Odparením rozpúšťadiel a vysušením vo vákuu sa získa olej. Do oleja sa pridá oxychlorid fosforečný (258 ml, 2,52 mmol) a chlorid fosforečný (131 mg, 0,63 mmol) a výsledná hnedá suspenzia sa udržiava tri hodiny pri teplote 50 °C. Výsledný číry hnedý roztok sa opatrne pridá do 20 ml drveného ľadu a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú soľankou (2 x 5 ml), vysušia sa síranom horečnatým a po odparení ostane olejovitý zvyšok. Okamžitou chromatografiou na silikagéli s použitím ako elučného činidla systému 2 % etylacetátu/hexány sa získa (53 mg, 59 % výťažok) čistého sulfonylchloridu v podobe bledožltého oleja.

E. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(4-etylfenyl)tiofén-2-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(4-etylfenyl)tiofén-2-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 10. Reakciou 5-chlórsulfonyl-2-(4-etylfenyl)tiofénu (47,1 mg, 11,16 mmol) s 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolom (29 mg, 0,16 mmol) sa získa po okamžitej chromatografii s použitím ako elučného činidla systému 10 % metanolu/chloroform bledohnedá pevná látka (46 mg, 66 % výťažok) s teplotou topenia 172 až 175 °C.

Príklad 15

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4-fenetyltiofén-2-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-4-fenetyltiofén-2-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 10 z 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu a z 4-fenetyl-2-tiofénsulfonylchloridu v 32 % výt'azku. Čistí sa chromatografiou HPLC (použitie ako elučného činidla 5 % metylkyanidu až 100 % metylkyanidu počas 30 minút) pri získaní gummy.

Príklad 16

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[N-(3-karboxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid

Postupne sa pridáva Et₃N (2,27 ml, 16 mmol), etyl-3-aminobenzoát (836 ml, 5,44 mmol) a trimér fosfonitrilchloridu (1,89 g, 5,44 mmol) do roztoku N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-karbonyl)tiofén-3-sulfónamid (príklad 12) (1 g, 2,27 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (20 ml). Reakčná zmes sa mieša hodinu pri laboratórnej teplote a schladí sa. Na skončenie reakcie sa pridá voda (5 ml). Výsledný roztok s koncentruje na rotačnej odparke. Zvyšok sa zriedi etylacetátom a premyje sa 2N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 150 ml). Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým. Pevná hmota sa odfiltruje a filtrát sa koncentruje. Zvyšok sa spracuje 1N roztokom hydroxidu sodného (200 ml) a mieša sa 15 minút pri teplote 0 °C. Zmes sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1. Výsledná žltá zrazenina sa odfiltruje a rekryštalizuje sa zo systému metylkyanid/voda, čím sa získa N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[N-(3-karboxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid (153 mg, 11,6 % výt'azok) v podobe žltkastého prášku s teplotou topenia 183 až 185 °C.

Príklad 17

N-(4-bróm-5-metyl-3-izoxazolyl)-5-(4-metylfenyl)tiofén-2-sulfónamid

A. N-[5-(4-metylfenyl)tiofén-2-sulfonyl]pyrol

N-[5-(4-metylfenyl)tiofén-2-sulfonyl]pyrol sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 13C s použitím 4-metylfenylboritej kyseliny a N-[5-brómtiofénsulfonyl]pyrolu. Čistením stĺpcovou chromatografiou s použitím ako elučného činidla systému 2 % etylacetátu/hexány sa získa N-[5-(4-metylfenyl)tiofén-2-sulfonyl]pyrol v podobe žltej pevnej látky v 77 % výťažku.

B. 2-chlórsulfonyl-5-(4-metylfenyl)tiofén

2-chlórsulfonyl-5-(4-metylfenyl)tiofén sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 14D s použitím N-[5-(4-metylfenyl)tiofén-2-sulfonyl]pyrolu. Čistením stĺpcovou chromatografiou s použitím ako elučného činidla systému 2 % etylacetátu/hexány sa získa 2-chlór-sulfonyl-5-(4-metylfenyl)tiofén v podobe bledožltého prášku (výťažok 61 %).

C. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(4-metylfenyl)tiofén-2-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(4-metylfenyl)tiofén-2-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 10. Reakciou 2-chlórsulfonyl-5-(4-metylfenyl)tiofénu (100 mg, 0,37 mmol) s 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolom (65 mg, 0,37 mmol) sa získa stĺpcovou chromatografiou s použitím ako elučného činidla systému 10 % metanolu/chloroform, 96 mg produktu v podobe bledožltej pevnej látky (63 % výťažok) s teplotou topenia 175 °C.

Príklad 18

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(benzyloxymetyl)tiofén-2-sulfónamid.

A. 2-(benzyloxymetyl)tiofén

Do roztoku 2-tiofénmetanolu (2,0 g, 0,18 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pri teplote -40 °C pridá hydrid sodný (0,41 mg, 20 mmol). Reakčná zmes sa mieša 25

minút pri teplote $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a injekčnou striekačkou sa pridá čistý benzylbromid (3,6 g, 20 mmol). Roztok sa mieša pol hodiny pri teplote $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a jednu hodinu pri laboratórnej teplote. Tetrahydrofurán sa odparí a zvyšok sa vyberie do etyléteri (približne 50 ml). Organický roztok sa premyje vodou (1 x 10 ml), soľankou (1 x 10 ml) a vysuší sa síranom horečnatým. Po odparení rozpúšťadla ostáva olej, ktorý sa čistí stĺpcovou chromatografiou s použitím ako elučného činidla systému 1 % éteru/hexány, čím sa získa 2,6 g tiofénu v podobe bledožltého oleja (78 % výťažok).

B. 2-chlórsulfonyl-5-(benzyloxymetyl)tiofén

2-chlórsulfonyl-5-(benzyloxymetyl)tiofén sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 17A z 2-(benzyloxymetyl)tiofénu (1,0 g, 5,25 mmol). Čistením stĺpcovou chromatografiou s použitím ako elučného činidla systému 2,5 % etylacetátu/hexány sa získa 520 čistého tiofénu v podobe hnedého oleja (32 % výťažok).

C. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(benzyloxymetyl)tiofén-2-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(benzyloxymetyl)tiofén-2-sulfónamid sa pripraví podľa príkladu 1é z 2-chlórsulfonyl-5-(benzyloxymetyl)tiofénu (520 mg, 1,72 mmol) a z 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu (319 mg, 1,8 mmol). Čistením stĺpcovou chromatografiou s použitím ako elučného činidla systému 10 % metanolu/chloroform sa získa 238 mg čistého N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(benzyloxymetyl)tiofén-2-sulfónamidu v podobe hnedej polopevnej hmoty (31 % výťažok) s teplotou topenia $92\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Príklad 19

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]tiofén-2-sulfónamid

A. 3-brómtiofén-2-sulfonylchlorid

Do roztoku 3-brómtiofénu (8,15 g, 50 mmol) v metylénchloride (50 ml) sa pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 20 minút pridá chlór-sulfónová kyselina (20 ml, 300 mmol). Po

skončení přidávání sa chladiaci kúpeľ odstráni a v miešaní sa pokračuje hodinu. Reakčná zmes sa opatrne prikvapkáva do drveného ľadu (100 g). Zmes sa extrahuje metylénchloridom (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa. Surový produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím ako elučného činidla hexánu, čím sa získa 3-brómtiofén-2-sulfonylchlorid (4 g, 30 % výťažok) a 4-brómtiofén-2-sulfonylchlorid (200 mg ≤ 1 % výťažok).

B. N-(3-brómtiofén-2-sulfonyl)pyrol

N-(3-brómtiofén-2-sulfonyl)pyrol sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 14A reakciou 3-brómtiofén-2-sulfonylchloridu s pyrolom (16 hodín). N-(3-brómtiofén-2-sulfonyl)pyrol sa získa v 54 % výťažku.

C. N-{[3-(3,4-metyléndioxy)fenyl]tiofén-2-sulfonyl}pyrol

N-{[3-(3,4-metyléndioxy)fenyl]tiofén-2-sulfonyl}pyrol sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 13C s použitím 3,4-metyléndioxyfenylboritej kyseliny a N-(3-brómtiofén-2-sulfonyl)pyrolu. Surový produkt sa čistí okamžitou stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím ako elučného činidla systému 2 % etylacetátu/hexány pri získaní N-{[3-(3,4-metyléndioxy)fenyl]tiofén-2-sulfonyl}pyrolu v 90 % výťažku.

D. 2-chlórsulfonyl-3-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]tiofén

2-chlórsulfonyl-3-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]tiofén sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 18B s použitím N-{[3-(3,4-metyléndioxy)fenyl]tiofén-2-sulfonyl}pyrolu zásaditou hydrolýzou sulfónamidu pri získaní sulfonátu sodného (100 % výťažok) a jeho konverziou pri získaní zodpovedajúceho sulfonylchloridu v 34 % výťažku konečného produktu.

E. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]tiofén-2-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]tiofén-2-sulfónamid sa pripraví rovnako ako podľa príkladu 9 reakciou 2-chlórsulfonyl-3-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]tiofénu s 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolom v 60 % výt'ážku s teplotou topenia 183 až 186 °C.

Príklad 20

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-chlór-3,4-metyléndioxy)fenoxymetyl]tiofén-3-sulfónamid

A. N-{[2-(3,4-metyléndioxy)fenoxymetyl]tiofén-2-sulfonyl}pyrol

Do miešaného roztoku 3,4-metyléndioxyfenolu (0,607 g, 4,5 mmol) v dimetylformamide (suchý, 5 ml) sa pri teplote 0 °C za stáleho miešania v prostredí dusíka pridá hydrid sodný (100 mg, 5 mmol). Reakčná zmes sa nechá zahriať na laboratórnu teplotu a v miešaní sa pokračuje hodinu. Reakčná zmes sa schladí na teplotu 0 °C a pridá sa N-[(2-brómmetyl]tiofén-3-sulfonyl]pyrol. V miešaní sa pokračuje 16 hodín pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa zriedi vodou (100 ml), extrahuje sa etylacetátom (2 x 50 ml) a premyje sa 1N roztokom hydroxidu sodného (2 x 25 ml) na odstránenie derivátov fenolu. Zmes sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje sa pri získaní N-{[2-(3,4-metyléndioxy)fenoxymetyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrolu, ktorý sa rekryštalizuje zo systému hexán/etylacetát (1,0 g, 92 % výt'ážok).

B. 3-chlórsulfonyl-2-[(2-chlór-3,4-metyléndioxy)fenoxymetyl]tiofén

3-chlórsulfonyl-2-[(2-chlór-3,4-metyléndioxy)fenoxymetyl]tiofén sa pripraví spôsobom podľa príkladu 15E s použitím N-{[2-(3,4-metyléndioxy)fenoxymetyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrolu zásaditou hydrolyzou (pomocou hydroxidu draselného v izopropanole) pri získaní sulfonátu draselného s následnou konverziou soli na zodpovedajúci sulfonylchlorid v celkovom výt'ážku 50 %.

C. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-chlór-3,4-metyléndioxy)fenoxymetyl]tiofén-3-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-chlór-3,4-metyléndioxyfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví rovnako ako v príklade 9 reakciou 3-chlórsulfonyl-2-[(2-chlór-3,4-metyléndioxyfenoxy)metyl]tiofénu s 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolom v 47 % výťažku s teplotou topenia 152 až 154 °C.

Príklad 21

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[*trans*-3,4-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfónamid

A. Dietyl-2-{3-[(N-pyrolyl)sulfonyl]tienylmetyl}fosfonát

V trietylfosfite (5 ml) sa suspenduje N-[2-brómmetyl]tiofén-3-sulfonyl]pyrol (0,915 g, 3 mmol) a udržiava sa hodinu pri teplote 140 °C pri miešaní v prostredí dusíka. Nadbytok trietylfosfitu sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa vysuší vo vákuu pri získaní 0,9 g (83 % výťažok) dietyl-2-{3-[(N-pyrolyl)sulfonyl]tienylmetyl}fosfonátu.

B. N-{2-[*trans*-3,4-metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrol

V dvoch dávkach sa do miešaného roztoku dietyl-2-{3-[(N-pyrolyl)sulfonyl]tienylmetyl}fosfonátu (900 mg, 2,48 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote 0 °C pridá hydrid sodný (200 mg, 60 % disperzia). Zmes sa mieša hodinu pri laboratórnej teplote a pridá sa piperonal (600 mg). V miešaní sa pokračuje ďalších 12 hodín. Zmes sa zriedi vodou (100 ml) a extrahuje sa metylénchloridom (2 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, odparia sa a čistí sa chromatografiou na silikagéli s použitím ako elučného činidla systému 0,5 % etylacetátu/hexán, čím sa získa N-{2-[*trans*-3,4-metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrol (750 mg, 84 % výťažok).

C. 3-chlórsulfonyl-2-[*trans*-3,4-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén

3-chlórsulfonyl-2-[*trans*-3,4-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 15E z N-{2-[*trans*-3,4-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrolu zásaditou hydrolyzou (s použitím izopropanolu a hydroxidu draselného) pri získaní zodpovedajúceho sulfonátu draselného (100 %) s nasledujúcou konverziou soli na zodpovedajúci sulfonylchlorid v celkovom 31 % výťažku.

D. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[*trans*-3,4-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[*trans*-3,4-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 9 reakciou 3-chlórsulfonyl-2-[*trans*-3,4-(metyléndioxy)cinamyl]tiofénu a 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu. Surový produkt sa čistí chromatografiou HPLC pri získaní produktu v 33 % výťažku s teplotou topenia 147 až 149 °C.

Príklad 22

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid

A. N-{2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrol

Etylacetátový (15 ml) roztok N-{2-[*trans*-3,4-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-2-sulfonyl}pyrolu (príklad 21B, 0,6 g, 1,67 mmol) sa podrobí hydrogenácii v prítomnosti 10 % paládia na uhlí (100 mg) pri tlaku 379,5 Pa počas 14 hodín. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa skoncentruje, čím sa získa N-{2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrol (0,55 g, 91 % výťažok).

B. 3-chlórsulfonyl-2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén

3-chlórsulfonyl-2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén sa pripraví rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 15E s použitím N-{2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrolu zásaditou hydrolyzou (izopropanolom a hydroxidom draselným) sulfónamidu pri získaní draselnej soli sulfónovej kyseliny (93 %) a následnou konverziou soli na zodpovedajúci sulfonylchlorid (42 % výtťažok).

C. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 10. Reakciou 3-chlórsulfonyl-2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofénu s 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolom a čistením surového produktu chromatografiou HPLC sa získa N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamidu v 30 % výtťažku s teplotou topenia 180 °C (pri rozklade).

Príklad 23

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)(cinamyl)]tiofén-3-sulfónamid

A. N-[2-(4-metyl-*trans*-styryl)-3-sulfonyl]pyrol]

N-[2-(4-metyl-*trans*-styryl)-3-sulfonyl]pyrol] sa pripraví spôsobom podľa príkladu 21B s použitím dietylfosfonátu {3-[(N-pyrolylsulfonyl)tien-2-yl]metylfosfonátu a 4-metylbenzaldehydu v 30 % výtťažku.

B. 2-(4-metyl-*trans*-styryl)tiofén-3-sulfonylchlorid

2-(4-metyl-*trans*-styryl)tiofén-3-sulfonylchlorid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 15E z N-[2-(4-metyl-*trans*-styryl)-3-sulfonyl]pyrolu zásaditou hydrolyzou (s použitím etanolu a hydroxidu sodného) a zodpovedajúci sulfonát sodný sa prevedie na zodpovedajúci sulfonylchlorid v 13 % výtťažku.

C. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-metyl-*trans*-styryl)tiofén-3-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-metyl-*trans*-styryl)tiofén-3-sulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 10. Reakciou 2-(4-metyl-*trans*-styryl)tiofén-3-sulfonylchloridu a 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu a čistením surového produktu chromatografiou HPLC a kryštalizáciou sa získa N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-metyl-*trans*-styryl)tiofén-3-sulfónamid v 34 % výťažku s teplotou topenia 101 až 105 °C.

Príklad 24

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid

A. N-{2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrol

N-{2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrol sa pripraví spôsobom podľa príkladu 22A katalytickou hydrogenáciou N-[2-(4-metyl-*trans*-styryl)-3-sulfonyl]pyrolu v 80 % výťažku.

B. 2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfonylchlorid

2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfonylchlorid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 15E s použitím N-{2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrolu zásaditou hydrolyzou (hydroxidom draselným v etanole) sulfónamidu a prevedením sulfonátu sodného na zodpovedajúci sulfonylchlorid v 51 % výťažku.

C. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 10 s použitím 2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfonylchloridu a 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu v 52 % výťažku.

Príklad 25

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid

A. N-{2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrol

N-{2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrol sa pripraví spôsobom podľa príkladu 20A reakciou N-[2-brómmetyl]tiofén-3-sulfonyl]pyrolu s 4-metylfenolom v 81 % výťažku.

B. 2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfonylchlorid

2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfonylchlorid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 15E použitím N-{2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfonyl}pyrolu zásaditou hydrolyzou (hydroxid sodný/etanol) a prevedením produktu na zodpovedajúci sulfonylchlorid v 46 % výťažku.

C. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 10 reakciou 3-chlórsulfonyl-2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofénu a 5-amino-4-bróm-3-metylizoxazolu v 4 % výťažku s teplotou topenia 128 až 130 °C.

Príklad 26

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metyl]fenylamino-karbonyl-3-tiofénsulfónamid

A. (3,4-metyléndioxy)-6-metylanilín

Do roztoku (3,4-metyléndioxy)toluénu (5 ml) v octovej kyseline (20 ml), schladeného v studenom vodnom kúpeli, sa prikvapká kyselina dusičná (70 %, 5 ml). Zmes sa mieša 45 minút. Na spracovanie sa pridá (100 ml) vody a výsledná žltá

zrazenina sa odfiltruje a premyje sa vodou pokiaľ sa vodný roztok nestane bezfarebným. Žltá pevná látka sa rozpustí v etylacetáte (250 ml), vysuší sa síranom horečnatým a pevná látka sa odfiltruje. Filtrát sa podrobí katalytickej hydrogenácii (v prítomnosti 10 % paládia na uhlí, tlak $9,81 \cdot 10^4$ Pa) počas 12 hodín. Z reakčnej zmesi sa odfiltruj katalyzátor a filtrát sa skoncentruje v rotačnej odparke, čím sa získa (3,4-metyléndioxy)-6-metylanilín v podobe hnedej pevnej látky (5,49 g, 87 % výt'azok).

B. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metyl]fenylamino-karbonyl-3-tiofénsulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metyl]fenylamino-karbonyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 3 s použitím 3,4-(metyléndioxy)-6-metylanilínu.

Surový produkt sa čistí chromatografiou HPLC a získa sa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metyl]fenylaminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid v podobe žltej pevnej látky v 45 % výt'azku s teplotou topenia 60 až 62 °C.

Príklad 27

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetyl)fenylamino-karbonyl-3-tiofénsulfónamid.

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

Metyl-3-amino-2,4,6-trimetylbenzoát sa pripraví spôsobom ako (3,4-metyléndioxy)-6-metylanilín (príklad 26).

B. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetyl)fenylaminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetyl)fenylaminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví spôsobom ako podľa príkladu 3 s výnimkou, že namiesto tetrahydrofuránu sa použije dimetylformamid a

reakcia sa vykonáva pri teplote 80 °C počas 5 hodín. Surový produkt sa čistí preparatívnou chromatografiou HPLC, čím sa získa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metoxycarbonyl-2,4,6-trimetyl)fenylaminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid v podobe bieleho prášku (48 mg, 1 % výt'azok, s teplotou topenia 66 až 70 °C).

Príklad 28

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví spôsobom ako podľa príkladu 5 s použitím 2,4,6-trimetylbenzylchloridu a N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(N-metyl-N'-metoxy)aminokarbonyl-3-tiofénsulfónamidu. Surový produkt sa čistí okamžitou stĺpcovou chromatografiou (s použitím ako elučného činidla systému 1 % metanolu/dichlórmétán) pri získaní N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamidu v podobe pevnej látky (31 % výt'azok s teplotou topenia 42 až 46 °C).

Príklad 29

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetyl)fenylaminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetyl)fenylaminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 3. Surový produkt sa čistí preparatívnou chromatografiou HPLC, čím sa získa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetyl)fenylaminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid ako žltohnedý prášok (410 mg, 30 % výt'azok s teplotou topenia 45 až 48 °C).

Príklad 30

N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid

N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 5 s použitím 2,4-dimetylbenzylchloridu a N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(N-metyl-N'-metoxy)aminokarbonyl-3-tiofénsulfónamidu. Surový produkt sa čistí okamžitou stĺpcovou chromatografiou (s použitím ako

elučného činidla systému 1 % metanolu/dichlórmétán) pri získaní N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamidu v podobe polopevnej látky (34 % výťažok).

Príklad 31

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 5 s použitím 2,4-dimetylbenzylchloridu a N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(N-metyl-N'-metoxy)aminokarbonyl-3-tiofénsulfónamidu. Surový produkt sa čistí okamžitou stĺpcovou chromatografiou (s použitím ako elučného činidla systému 1 % metanolu/dichlórmétán), čím sa získa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid v podobe pevnej látky (52 % výťažok, s teplotou topenia 48 až 54 °C).

Príklad 32

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 5 s použitím 2,4-dimetylbenzylchloridu a N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(N-metyl-N'-metoxy)aminokarbonyl-3-tiofénsulfónamidu. Surový produkt sa čistí okamžitou stĺpcovou chromatografiou (pri použití ako elučného činidla systému 1 % metanolu/dichlórmétán) a ďalšou preparatívnou chromatografiou HPLC, čím sa získa N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid v podobe pevnej látky (28 % výťažok, s teplotou topenia 58 až 63 °C).

Príklad 33

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,5-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,5-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 5 s použitím 3,5-dimetylbenzylbromidu a N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(N-metyl-N'-metoxy)aminokarbonyl-3-tiofénsulfón-

amidu. Surový produkt sa čistí okamžitou stĺpcovou chromatografiou (s použitím ako elučného činidla systému 2 % metanolu/dichlórmétán), čím sa získa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,5-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid v podobe pevnej látky (57 % výt'azok, s teplotou topenia 45 až 50 °C).

Príklad 34

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,5-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,5-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 5 s použitím 2,5-dimetylbenzylchloridu a N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(N-metyl-N'-metoxy)aminokarbonyl-3-tiofénsulfónamidu. Surový produkt sa čistí okamžitou stĺpcovou chromatografiou (s použitím ako elučného činidla systému 2 % metanolu/dichlórmétán), čím sa získa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,5-dimetyl)fenylacetyl-3-tiofénsulfónamid v podobe pevnej látky (33 % výt'azok s teplotou topenia 72 až 76 °C).

Príklad 35

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,4-metyléndioxy)-6-(2-acetoxyetyl)fenylamino-karbonyl-3-tiofénsulfónamid

A. 2-(3,4-metyléndioxy)fenyl-1-etanol

Do roztoku 2-(3,4-metyléndioxy)fenyloctovej kyseliny (5 g, 25,75 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (20 ml) pri teplote 0 °C sa pridá bórhydrid-tetrahydrofurán (40 ml, 1,0 M v tetrahydrofuráne). Zmes sa mieša hodinu pri laboratórnej teplote. Pri spracovaní sa tetrahydrofurán odparí v rotačnej odparke. Zvyšok sa spracuje vodou (100 ml), okyslí sa a extrahuje sa éterom (2 x 100 ml). Po odstránení rozpúšťadla pri zníženom tlaku sa získa 2-(3,4-metyléndioxy)fenyl-1-etanol v podobe oleja (4,7 g, 98 % výt'azok).

B. 1-acetoxy-2-[(3,4-metyléndioxy)fenyl]etán

Do miešaného roztoku 2-(3,4-metyléndioxy)fenyl-1-etanolu (1,68 g, 10 mmol) v suchom pyridíne sa pridá acetanhydrid a výsledná reakčná zmes sa mieša hodinu pri teplote 80 °C. Reakčná zmes sa vleje do ľadovej vody a extrahuje sa éterom (2 x 75 ml). Spojené éterové extrakty sa premyjú vodou (2 x 50 ml), 5 % kyselinou chlorovodíkovou (2 x 50 ml) a 5 % roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 50 ml). Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku, čím sa získa 1-acetoxy-2-[(3,4-metyléndioxy)fenyl]etán ako pevná látka (1,7 g, 81 % výt'azok).

C. 1-acetoxy-2-[(3,4-metyléndioxy)-6-nitrofenyl]etán

Do miešaného roztoku 1-acetoxy-2-[(3,4-metyléndioxy)fenyl]etán (1,7 g, 8,09 mmol) v kyseline octovej (10 ml) sa prikvapká koncentrovaná kyselina dusičná (4,5 ml). Zmes sa mieša 30 minút pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa vleje do ľadovej vody (100 ml). Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa vo vysoko vákuu, čím sa získa 1-acetoxy-2-[(3,4-metyléndioxy)-6-nitrofenyl]etán (1,8 g, 88 % výt'azok).

D. 1-acetoxy-2-[(3,4-metyléndioxy)-6-aminofenyl]etán

Roztok 1-acetoxy-2-[(3,4-metyléndioxy)-6-nitrofenyl]etánu (0,8 g, 3,13 mmol) v etylacetáte (25 ml) sa hydrogenuje za prítomnosti 10 % paládia na uhlí (100 mg) ako katalyzátora pri 345 kPa počas 30 minút. Katalyzátor sa odfiltruje a rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku, čím sa získa 1-acetoxy-2-[(3,4-metyléndioxy)-6-aminofenyl]etán v podobe pevnej látky (0,69 g, 98 % výt'azok).

E. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-acetoxyetyl)]fenyl-aminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-acetoxyetyl)]fenyl-aminokarbonyl-3-tiofénsulfónamid sa pripraví spôsobom podľa príkladu 16. Surový produkt sa čistí preparatívnou chromatografiou HPLC, čím sa získa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-acetoxyetyl)]fenylaminokarbonyl-3-

tiofénsulfónamid ako špinavo žltý prášok (12 % výtťažok s teplotou topenia 78 až 82 °C.

Príklad 36

Príkladne, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení sa uvádzajú ďalšie zlúčeniny, pripravené vyššie opísanými spôsobmi alebo ich bežnými obmenami.

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylphenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(4-metylphenoxy)metyl]tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylphenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metyl-*trans*-styryl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metylphenetyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylphenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metoxylphenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metylphenetyl)-5-(4-tolyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metylbenzyl)-5-(4-tolyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metyl-*trans*-styryl)-5-(4-tolyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(5-metyl-3-izoxazolyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-hydroxyl-6-pyridaziny)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(3,4-(metyléndioxy)fenoxyl)metyl]tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-(metyl)(cinamyl)]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-2-sulfónamid,

- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)-*trans*-styryl]tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-(4-tolylacetylfenyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-hydroxy-4-metylfenyl)aminokarbonyl]-tiofén-3-sulfónamid,

a ďalšie zlúčeniny, vrátane zlúčenín uvedených v tabuľke I, ktoré tu nie sú osobitne príkladne uvedené.

Napríklad N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[2-(hydroxymetyl)-4,5-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-{2-[(tetrahydro-4H-pyrán-2-yloxy)metyl]-4,5-(metyléndioxy)cinamyl}-tiofén-2-sulfónamid a N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4-dimetylcinamyl)tiofén-2-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)-*trans*-styryl]tiofén-2-sulfónamid. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-2-sulfónamid a N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2,4,6-trimetylfenetyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid (príklad 24). N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-{[2-propyl-4,5-(metyléndioxy)fenoxy]metyl}tiofén-2-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(4-metyl)fenetyl]tiofén-2-sulfónamid a N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-{[3,4-(metyléndioxy)fenoxy]metyl}tiofén-2-sulfónamid. N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid. Zlúčeniny ako N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-tolyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(3-tolyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-tolyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(3-metoxifenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(3-metoxifenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-

metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-metoxyfenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-etylfenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-propylfenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izopropylfenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-butylfenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2,4-dimetylfenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izobutylfenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izopentylfenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-metyl-4-propylfenyl)tiofén-2-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izobutyl-2-metylfenyl)tiofén-2-sulfónamid a N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-izopentyl-2-metylfenyl)tiofén-2-sulfónamid sa pripravujú rovnako ako N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(3,4-metyléndioxy)fenyl]tiofén-2-sulfónamid (príklad 125 uverejnenej medzinárodnej prihlášky vynálezu číslo WO 96/31492).

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid (príklad 22). N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)cinamyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metyl)(cinamyl)]tiofén-3-sulfónamid (príklad 23).

N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[[3,4-(metyléndioxy)fenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid, N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[[4,5-(metyléndioxy)-2-propylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid (príklad 25).

Všetky zodpovedajúce N-(4-halogén-3-metyl-5-izoxazolyl)ové, N-(4-halogén-5-metyl-3-izoxazolyl)ové, N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)ové, N-(4-halogén-5-metyl-3-izoxazolyl)ové, N-(4-halogén-3-metyl-5-izoxazolyl)ové a N-(4,5-dimetyl-3-izoxazolyl)ové deriváty akejkoľvek z týchto zlúčenín, alebo akejkoľvek zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu pripravovať a používať, ako je tu opísané. Farmaceuticky vhodné deriváty, vrátane solí, najmä sodných solí, sú určené pre prostriedky podľa vynálezu.

Príklad 37

Príkladne, ale bez zámeru na akomkoľvek obmedzení sa uvádzajú ďalšie zlúčeniny, pripravené vyššie opísanými spôsobmi alebo ich bežnými zámenami.

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,3,4-trimetoxy-6-metylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,3,4-trimetoxy-6-acetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,3,4-trimetoxy-6-metoxykarbonylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,3,4-trimetoxy-6-karboxyfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,3,4-trimetoxy-6-metánsulfonylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid.
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2,3,4-trimetoxy-6-(kyanometyl)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2,3,4-trimetoxy-6-(2-hydroxyetyl)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-acetylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-metoxykarbonylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-karbonylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-metánsulfonylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-kyanofenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-kyanometylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxo-6-(2-hydroxyetyl)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2,6-dimetylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-acetyl-2-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metoxokarbonyl-2-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-karboxyl-2-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metoxo-2-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metánsulfonyl-2-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-kyano-2-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(kyanometyl)-2-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-hydroxyetyl)-2-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-kyano-6-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metoxo-2-kyanofenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-acetyl-6-metylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metoxo-2-acetylfenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetyl-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-karboxyl-2,4,6-trimetyl-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetyl-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-metánsulfonyl-2,4,6-trimetyl-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetyl-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3-(2-hydroxyetyl)-2,4,6-trimetyl-fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3-(karboxylmetyl)-2,4,6-trimetyl-fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-kyano-2,6-dimetyl-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-karboxyl-2,6-dimetyl-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetyl-fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[4-(2-hydroxyetyl)-2,6-dimetyl-fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[4-(kyanometyl)-2,6-dimetyl-fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[4-(karboxylmetyl)-2,6-dimetyl-fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- (4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-metánsulfonyl-2,6-dimetyl-fenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,3,4-trimetoxy-6-metyl-fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,3,4-trimetoxy-6-acetyl-fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,3,4-trimetoxy-6-metoxykarbonyl-fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,3,4-trimetoxy-6-karboxylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,3,4-trimetoxy-6-metánsulfonylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2,3,4-trimetoxy-6-(kyanometyl)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2,3,4-trimetoxy-6-(2-hydroxyetyl)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-acetylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-metoxycarbonylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-karboxylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-metánsulfonyl]fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-(kyano)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-(kyanometylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-metoxy-6-(2-hydroxyetyl)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2,6-dimetylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-acetyl-2-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metoxycarbonyl-2-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-karboxyl-2-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metoxo-2-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metánsulfonyl-2-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-kyano-2-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(kyanometyl)-2-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-(2-hydroxyetyl)-2-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-kyano-6-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metoxo-2-kyanofenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-2-acetyl-6-metylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-[3,4-(metyléndioxy)-6-metoxo-2-acetylphenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-kyano-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-karboxyl-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(2-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-metánsulfonyl-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-2-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3-(2-hydroxyetyl)-2,4,6-trimetylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3-(karboxylmetyl)-2,4,6-trimetylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-kyano-2,6-dimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-karboxyl-2,6-dimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-hydroxymetyl-2,6-dimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[4-(2-hydroxyetyl)-2,6-(dimetyl)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[4-kyanometyl-2,6-(dimetyl)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[4-(karboxylmetyl)-2,6-dimetylfenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid a
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-metánsulfonyl)-2,6-dimetylfenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid.

Farmaceuticky prijateľné deriváty, vrátane solí, najmä sodných solí sú určené pre prostriedky podľa vynálezu.

Príklad 38

Iné zlúčeniny vykazujúce aktivity všeobecne pri koncentrácii IC_{50} 10 μ M alebo podstatne menej pre receptory ET_A a ET_B , kde Ar^2 obsahuje heterocyklický kruh, ako sú tienylsulfónamidy, furylsulfónamidy a pyrrolsulfónamidy, môžu byť pripravené alebo boli pripravené (napríklad tabuľka I), spôsobmi uvedenými v predchádzajúcich príkladoch.

Ako také zlúčeniny sa napríklad alebo bez zámeru na akomkoľvek obmedzení uvádzajú nasledujúce zlúčeniny:

- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-karboxyl-1-metyllindol-3-sulfónamid
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-oxacyklohexyl)oxykarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,

- 2-[3,4-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-{2-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamidoxím,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-fenylbenzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-tolyl)aminokarbonyl]-1-metylindol-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxifenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-1-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]indol-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylferoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxifenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-6-metoxi-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(4-metylferoxy)metyl]tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylferoxy)metyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metyl-*trans*-styryl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metylferenetyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metylferenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3-metoxifenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{1-hydroxi-1-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]etyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metylferenetyl)(4-tolyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metylbenzyl)-5-(4-tolyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metyl-*trans*-styryl)-5-(4-tolyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[β,β -(etyléndioxy)-3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[β -(dimetylamino)-3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{ α -hydroxi-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-5-metyl-3-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-styryltiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-styryltiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(benzoylamino)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(fenyl)metylamínokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(fenyltio)furán-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(hydroxymetyl)furán-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-(karbometoxy)furán-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2,5-dimetylfurán-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(diizopropylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(dietylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-styrylfurán-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-5-styryltiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]-5-(dimetylamino)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]-7-metoxibenzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]-7-fenoxibenzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]-5-metoxibenzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]-5-izobutylaminobenzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]-5-benzylaminobenzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenoxi]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenoxy]-5-dimetylaminobenzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxyfenyl)acetyl]-5-dimetylaminobenzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzylkarbonyl]-N-metylindol-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenoxykarbonyl]indol-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenoxykarbonyl]-N-metylindol-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenoxykarbonyl]indol-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]-N-metylindol-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]indol-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyloxykarbonyl]-7-(N,N-dimetylamino)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]-7-(N,N-dimetylamino)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzoyl]-7-(N,N-dimetyl)amino)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-7-(N,N-dimetylamino)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-7-(metoxykarbonyl)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-(metyléndioxy)benzyl]-7-(metoxy)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-7-(metoxy)benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4-metylfenetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(*trans*-4-metylcinamyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(4-metylfenetyl)tiofén-2-sulfónamid,

- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(3-metylfenetyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(2-metylfenetyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(*trans*-4-metylcinamyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(*trans*-3-metylcinamyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-(*trans*-2-metylcinamyl)tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[(4-metylfenoxy)metyl]tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-[3,4-(metyléndioxy)fenetyl]tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[3,4-(dimetoxi)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,5-dimetoxifenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4,5-trimetoxifenyl)acetyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzylsulfonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzylsulfinyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)benzylsulfenyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{1-(dimetylamino)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenyletyl]}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{1-(metylamino)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]etyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{1-(metoxylimino)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]etyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{1-(karboxyl)-2-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]etyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{2-(karboxyl)-1-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]vinyl}tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{3-[3,4-(metyléndioxy)fenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}tiofén-3-sulfónamid a
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{3-[3,4-(metyléndioxy)benzyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}tiofén-3-sulfónamid.

Ako ďalšie zlúčeniny sa bez zámeru na akomkoľvek obmedzení uvádzajú:

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-(metánsulfonyl)-4,5-(metyléndioxy)fenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[3,4-(metyléndioxy)-6-karboxylfenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[4,5-(metyléndioxy)-2-metoxycarbonylfenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-kyano-4,5-(metyléndioxy)fenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[4,5-(metyléndioxy)-2-hydroxymetyl]fenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-acetyl-4-metylfenyl]-aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-(metánsulfonyl)-4-metylfenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-karboxyl-4-metylfenyl]-aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-metoxycarbonyl-4-metylfenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-kyano-4-(metylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-(hydroxymetyl)-4-metylfenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[3,4-dimetoxi-6-acetyl-fenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-(metánsulfonyl)-4,5-dimetoxifenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4,5-dimetoxy-2-karboxylfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4,5-dimetoxy-2-metoxykarboxyl)fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-kyano[(4,5-dimetoxy-fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(4,5-dimetoxy-2-hydroxymetyl)fenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-acetyl-4,5-(metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-metánsulfonyl-4,5-(metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[karboxyl-4,5-(metyléndioxy)-2-fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[4,5-(metyléndioxy)-2-metoxykarboxylfenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{2-kyano[4,5-(metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{2-hydroxymetyl[4,5-(metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetoxyfenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxy-2-metyl)fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,3-dimetyl)fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4-dimetyl)fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,5-dimetyl)fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,6-dimetylphenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-dimetylphenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,5-dimetylphenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,5-dimetyl)fenylaminokarbonyltiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-metoxi-6-metylphenyl)-aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylphenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxi-2-metylphenyl)-aminokarbonyl]tiofén-2-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-etyl(4-metoxi)fenyl]-aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-izopropyl-4-metoxi-fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2-propyl-4-metoxi-fenyl)aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxi-2-bifenylaminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[3,4-(metyléndioxy)-6-metylphenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[3,4-(metyléndioxy)-6-etylphenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[3,4-(metyléndioxy)-6-metoxifenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid.

Farmaceuticky vhodné deriváty, vrátane solí, najmä sodných solí, sú určené na prostriedky podľa vynálezu.

Príklad 39

N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid

A. 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenón

Do roztoku chloridu boritého v dichlórmetáne (1,0 M, 25 ml) sa pri teplote 0 °C pridá pomaly 2,4-dimetylanilín (3,03 g, 25 mmol) v 1,2-dichlórétáne (25 ml). Pri teplote 0 °C sa prikvapká acetonitril (25 ml). Zmes sa udržiava dva dni pri teplote 100 °C pri pomalom a trvalom prívode dusíka na odstránenie nízko vriaceho dichlórmetánu. Reakčná zmes sa schladí na teplotu 0 °C a reakcia sa skončí 2N kyselinou chlorovodíkovou (približne 25 ml) a zmes sa udržiava na teplote 80 °C pokiaľ sa nevytvorí homogénny roztok (približne 20 minút). Roztok sa nechá vychladnúť na laboratórnu teplotu pri vytvorení dvoch vrstiev. Vodná vrstva sa alkalizuje hydrogenuhličitanom sodným až do skončenia zrejmeho vývoja plynu a vytvorenia zrazeniny. Zmes sa extrahuje chloroformom (približne 30 ml) a organické vrstvy sa spoja a skoncentrujú sa. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (50 ml) a premyje sa 1N roztokom hydroxidu sodného (40 ml). Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým, pevné látky sa odfiltrujú a filtrát sa skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa rozpustí v etyléteri (približne 5 ml) a nechá sa stáť pri laboratórnej teplote 24 hodín. Výsledná žltá zrazenina sa odfiltruje, čím sa získa 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenón (1,3 g, 30 % výťažok).

B. N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid

Do roztoku 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenónu (1,9 g, 11,66 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) sa pri laboratórnej teplote pridá N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-2-tiofénkarbonylchlorid (príklad 51) (1 g, 2,86 mmol). Zmes sa mieša desať hodín a počas tohto času vznikne veľké množstvo žltej zrazeniny. Reakčná zmes sa skoncentruje a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (50 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou (50 ml). Organická vrstva sa

skoncentruje a zvyšok sa rozpustí v metanole (30 ml), pridá sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková (15 ml). Zmes sa zahrieva dve hodiny pod spätným chladičom, schladí sa na laboratórnu teplotu, zriedi sa etylacetátom (200 ml) a premyje sa vodou (2 x 200 ml). Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa síranom horečnatým, pevná látka sa odfiltruje a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa čistí reverznou fázovou chromatografiou HPLC, čím sa získa N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid (580 mg, 43 % výt'azok).

Príklad 40

3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

A. 2'-amino-3',5'-dimetylpropiofenón

2'-amino-3',5'-dimetylpropiofenón sa pripraví rovnakým spôsobom ako 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenón (príklad 39) s výnimkou, že sa namiesto acetonitrilu použije propionitril.

B. 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-2-tiofénkarboxamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid (príklad 39) s výnimkou, že sa namiesto 2-amino-3',5'-dimetylacetofenónu použije 2'-amino-3',5'-dimetylpropiofenón.

Príklad 41

3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

A. 2'-amino-3',5'-dimetyl-2-metylpropiofenón.

2'-amino-3',5'-dimetyl-2-metylpropiofenón sa pripraví rovnakým spôsobom ako 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenón (príklad 39) s výnimkou, že sa namiesto acetonitrilu použije izobutyronitril.

B. 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid (príklad 39) s tou výnimkou, že namiesto 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenónu sa použije 2'-amino-3',5'-metylpropiofenón.

Príklad 42

3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-cyklohexylkarbonyl-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

A. Cyklohexyl-2-amino-3,5-dimetylfenylketón

Cyklohexyl-2-amino-3,5-dimetylfenylketón sa pripraví rovnakým spôsobom ako 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenón (príklad 39) s tou výnimkou, že sa namiesto acetonitrilu použije cyklohexylkyanid.

B. 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-cyklohexylkarbonyl-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-cyklohexylkarbonyl-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid (príklad 39) s výnimkou, že namiesto 2-amino-3',5'-dimetylacetofenónu sa použije cyklohexyl-2-amino-3,5-dimetylfenylketón.

Príklad 43

3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

A. Cyklopropyl-2-amino-3,5-dimetylfenylketón

Cyklopropyl-2-amino-3,5-dimetylfenylketón sa pripraví rovnakým spôsobom ako 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenón (príklad 39) s výnimkou, že namiesto acetonitrilu sa použije cyklopropylkyanid.

B. 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid

3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid (príklad 39) s výnimkou, že namiesto 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenónu sa použije cyklopropyl-2-amino-3,5-dimetylfenylketón.

Príklad 44

N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid

A. 2-amino-3,5-dimetylfenylketón

2-amino-3,5-dimetylfenylketón sa pripraví rovnakým spôsobom ako 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenón (príklad 39) s výnimkou, že sa namiesto acetonitrilu použije benzonitril.

B. N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid

N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid (príklad 39) s výnimkou, že namiesto 2'-amino-3',5'-dimetylacetofenónu sa použije 2-amino-3,5-dimetylfenylfenylketón.

Príklad 45

N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid

A. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-3-sulfamoyl-5-metyl-2-tiofénkarboxylová kyselina

Do roztoku N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-3-sulfamoyl-2-tiofénkarboxylovej kyseliny (6 g, 18,60 mmol) v bezvodnom tetrahydrofuráne (240 ml) sa pri teplote -78 °C v prostredí dusíka pridá n-butyllítium (2,5 M v hexáne, 30 ml, 74,4 mmol). Zmes sa mieša pri tejto teplote dve hodiny pred pridaním jódmetánu, (6,6 g, 74,4 mmol). Zmes sa vleje do drveného ľadu a nechá sa zahriať na laboratórnu teplotu. Po okyslení koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1 sa zmes extrahuje etylacetátom (2 x 200 ml). Organické vrstvy sa spoja a vysuší sa síranom horečnatým, pevné látky sa filtrujú a filtrát sa skoncentruje, čím sa získa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-3-sulfamoyl-5-metyl-2-tiofénkarboxylová kyselina a východiskový materiál v pomere približne 2 : 1 (8,5 g spojená hmotnosť).

B. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazoly)-3-sulfamoyl-5-metyl-2-tiofénkarboxylová kyselina

Do roztoku zmesi produktu podľa príkladu 45A (8,5 g) v tetrahydrofuráne (150 ml) sa postupne pridá diizopropyletylamín (9,62 g, 74,4 mmol) a brómetyléter (90 %, 7,75 g, 55,80 mmol). Zmes sa mieša 10 hodín pred pridaním morfolínu (4,6 g, 55,80 mmol) na odstránenie nadbytku brómmetylmetyléteru. Reakčná zmes sa mieša ďalších 30 minút pred zriedením etylacetátom (150 ml) a premyje sa 1N kyselinou

chlorovodíkovou (200 ml). Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým, pevné látky sa odfiltrujú a filtrát sa skoncentruje. Zvyšok sa podrobí chromatografii (s použitím ako elučného činidla systému 10 % etylacetátu/hexány), čím sa získa metoxymetyl-N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-sulfamoyl-5-metyl-2-tiofénkarboxylát. Karboxylát sa hydrolyzuje 1N roztokom hydroxidu sodného pri vzniku príslušnej karboxylovej kyseliny (3,5 g).

C. Chlorid N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-5-metyl-2-tiofénkarboxylovej kyseliny

Chlorid N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-5-metyl-2-tiofénkarboxylovej kyseliny sa pripravuje rovnakým spôsobom ako N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-2-tiofénkarbonylchlorid (príklad 51) s výnimkou, že namiesto N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-5-metyl-2-tiofénkarboxylovej kyseliny sa použije N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-2-tiofénkarboxylová kyselina.

D. N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid

N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid (príklad 39), s výnimkou, že sa namiesto chloridu N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-2-tiofénkarboxylovej kyseliny použije chloridu N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-5-metyl-2-tiofénkarboxylová kyselina.

Príklad 46

3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-hydroxyetánimidoyl)-4,6-dimetylfenyl-2-tiofénkarboxamid

Do roztoku N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)

amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamidu (príklad 39) (50 mg, 0,11 mmol) v 2N roztoku hydroxidu sodného (40 ml) a metanolu (4 ml) sa pridá hydroxylamínhydrochlorid (4 g, 57,6 mmol). Zmes sa udržiava tri hodiny pri teplote 60 °C, potom sa schladí na 0 °C a okyslí sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1 až 2. Získaná biela zrazenina sa odfiltruje, premyje sa zriedenou kyselinou a vysuší sa lyofilizáciou, čím sa získa 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-hydroxyetánimidoyl)-4,6-dimetylfenyl-2-tiofénkarboxamid (45 mg, 87 % výt'azok).

Príklad 47

3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylmetylkarbonát

Do roztoku N²-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl-3-sulfamoyl-2-tiofénkarboxamidu (príklad 52) (238 mg, 0,524 mmol) v bezvodom dimetylformamide sa pri teplote 0 °C pridá *tert*-butoxid draselný (177 mg, 1,57 mmol). Mieša sa počas 30 minút pri tejto teplote, pridá sa metylchlórmravčan (99,2 mg, 1,05 mmol). Reakčná zmes sa vleje do ľadom zriedenej kyseliny a výsledná zrazenina sa oddelí, čistí sa chromatografiou HPLC, čím sa získa 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylmetylkarbonát (186 mg, 70 % výt'azok).

Príklad 48

3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylkarbamát

Do roztoku N²-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl-3-sulfamoyl-2-tiofénkarboxamidu (príklad 52) (500 mg, 1,05 mmol) v bezvodom dimetylformamide sa pri teplote 0 °C pridá *tert*-butoxid draselný (295 mg, 2,61 mmol). Mieša sa počas 10 minút pri tejto teplote a pridá sa p-nitrofenylchlórmravčan (317 mg, 1,57 mmol). Mieša sa približne minútu a zmes sa spracuje hydroxidom amónnym (8 ml) a v miešaní sa pokračuje dve hodiny pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa vleje do ľadom zriedenej kyseliny a výsledná zrazenina sa oddelí, čistí sa chromatografiou HPLC, čím sa získa 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-

izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylkarbamát (213 mg, 42 % výt'azok).

Príklad 49

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-3-tiofénsulfónamid

A. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-sulfamoyl-2-tiofénkarbonitril

Roztok N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-sulfamoyl-2-tiofénkarboxamidu (5 g, 15,6 mmol) v POCl₃ (50 ml) sa udržiava tri hodiny pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa schladí na laboratórnu teplotu a vleje sa do drveného ľadu (približne 250 g) a ľadová zmes sa pretrepe a mieša sa až do rozpustenia ľadu (približne dve hodiny). Zmes sa extrahuje etylacetátom a organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým, pevné podiely sa odfiltrujú, filtrát sa skoncentruje a usuší vo vákuu, čím sa získa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-sulfamoyl-2-tiofénkarbonitril (4,8 g, približne 100 % výt'azok).

B. 3-metoxy-2,4,6-trimetylbenzylchlorid

3-metoxy-2,4,6-trimetylbenzylchlorid sa pripraví rovnakým spôsobom ako 5-chlórmetyl-6-metylbenzo[d]dioxol (príklad 7), s výnimkou, že namiesto 5-metylbenzo[d][1,3]dioxolu sa použije 1-metoxy-2,4,6-trimetylbenzén.

C. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-3-tiofénsulfónamid

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-3-tiofénsulfónamid sa pripraví rovnakým spôsobom ako 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]-dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazol (príklad 7), s výnimkou, že namiesto N²-metoxy-N²-metyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)sulfamoyl-2-tiofénkarboxamidu s použije N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-3-sulfamoyl-2-tiofénkarbonitril. (príklad 49A).

Príklad 50

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-3-tiofénsulfónamid

Do roztoku N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxi-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-3-tiofénsulfónamid (príklad 49) (50 mg, 0,107 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) sa pri teplote 0 °C pridá bromid boritý (1M v dichlórmetáne (3 ml, 3,0 mmol). Výsledná zmes sa mieša hodinu pri teplote 0 °C a 8 hodín pri laboratórnej teplote, kým na naleje na drvený ľad (približne 100 g). Vodná zmes sa mieša až do rozpustenia ľadu a extrahuje sa dichlórmetánom (2 x 100 ml). Organické vrstvy sa spoja a skoncentrujú sa a zvyšok sa čistí chromatografiou HPLC, čím sa získa N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-3-tiofénsulfónamid (47 mg, 85 % teórie).

Príklad 51

N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-2-tiofénkarbonylchlorid

A. 5-amino-4-chlór-3-metylizoxazol

Do roztoku 5-amino-3-metylizoxazolu (9,8 g, 100 mmol v metylénchloride (200 ml) sa pridá N-chlórsukcínimid (14,7 g, 110 mmol) počas 20 minút pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa mieša dve hodiny pri laboratórnej teplote. Na spracovanie sa reakčná zmes skoncentruje a rozdelí sa medzi 1N roztok hydroxidu sodného (150 ml) a etylacetát (400 ml). Organická vrstva sa premyje 1N roztokom hydroxidu sodného, vodou, sol'ankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa pri získaní hnedej pevnej látky. Na vyčistenie sa produkt znovu vyzráža zo systému chloroform/hexán, potom sa rekryštalizuje zo systému etylacetát/hexán, čím sa získa 5-amino-4-chlór-3-metylizoxazol v podobe zahnednutej pevnej látky (5,5 g, 1 % výt'azok).

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

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

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

Do roztoku 2-karbometoxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)]tiofénsulfónamidu (3,3 g, 10,0 mmol) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa pridá diizopropyletylamín (1,9 g, 15,0 mmol) pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a následne brómmmetylmetyléter (1,5 g, 12,0 mmol). Reakčná zmes sa skoncentruje a rozdelí sa medzi vodu a etylacetát. Organická vrstva sa premyje vodou, soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a po skoncentrovaní sa získa 2-karbometoxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetyl]tiofénsulfónamid v podobe zelenkavého oleja (4,5 g, 90 % výťažok).

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

2-karbometoxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetyl]tiofénsulfónamid (3,0 g, 7,8 mmol) v zmesi tetrahydrofuránu (30 ml) a 1N roztoku hydroxidu sodného (30 ml) sa mieša tri hodiny pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa zriedi vodou (20 ml) a extrahuje sa etylacetátom (5 ml). Organické látky sa premyjú vodou, soľankou, vysušia sa síranom horečnatým a získa sa 2-karboxy-3-[N-(4-chlór-3-

metylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetyl]tiofénsulfónamid v podobe oleja (kvantitatívny výťažok).

E. N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-2-tiofénkarbonylchlorid

Do roztoku 2-karboxy-3-[N-(4-chlór-3-metylizoxazol-5-yl)-N-metoxymetyl]tiofén-sulfónamidu (1,5 g, 4,1 mmol) v zmesi tetrahydrofuránu (10 ml) a chloroformu (5 ml) sa pridá pyridín (1 kvapka) pri teplote 0 °C a nasleduje prísada 2M roztoku oxalylchloridu (4,5 ml, 9,0 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Na spracovanie sa reakčná zmes skoncentruje pri zníženom tlaku na odstránenie všetkých prchavých látok. Žiadaný produkt sa získa v podobe lepivého oleja, ktorý stáťím stuhne.

Príklad 52

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

A. 3-acetoxy-2,4,6-trimetylanilín

Do roztoku 2,4,6-trimetylfenolu (10 g, 73,5 mmol) a trietylaminu (11,1 g, 110,3 mmol) v etylacetáte (200 ml) sa prikvapká acetylchlorid (7,5 g, 95,6 mmol) pri teplote 0 °C. Zmes sa mieša cez noc. Reakcia sa skončí pridaním vody a organická vrstva sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou. Organická vrstva sa vysuší a skoncentruje zvyčajným spôsobom. Zvyšok sa nitruje pri laboratórnej teplote 70 °C kyselinou dusičnou a koncentrovanou kyselinou sírovou. Hnedá reakčná zmes sa mieša hodinu a vleje sa do ľadovej vody. Produkt sa extrahuje do etylacetátu, extrakt sa premyje vodou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa pri získaní žiadanej nitrozlučieniny. Zlučienina sa redukuje metanolom postupným pridávaním chloridu amónneho a zinkového prášku. Exotermická reakcia sa intenzívne mieša až do dosiahnutia laboratórnej teploty (približne dve hodiny). Na spracovanie sa surová zmes odfiltruje a filtračný koláč sa premyje metanolom. Metanолоvý roztok sa

skoncentruje a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a 1N roztok hydroxidu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a skoncentrovaním sa získa 3-acetoxy-2,4,6-trimetylanilín.

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

N²-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)-3-sulfamoyl-2-tiofénkarboxamid sa pripraví reakciou vyššie uvedeného amínu (príklad 52A) s produktom podľa príkladu 51 v tetrahydrofuráne pri teplote 0 °C. Reakčná zmes sa nechá zahriať na laboratórnu teplotu a mieša sa dve hodiny. Na spracovanie sa reakčná zmes vleje do 0,05 N kyseliny chlorovodíkovej a produkt sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje 0,05 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, polonasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou, soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa. Výsledkom čistenia stĺpcovou chromatografiou (oxid kremičitý, systém 40 % etylacetátu/hexán ako elučné činidlo) je N²-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)-N-metoxymetyl-3-sulfamoyl-2-tiofénkarboxamid. Roztok tohto karboxamidu v tetrahydrofuráne a v koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej sa mieša 3,5 hodiny pri teplote 65 až 72 °C. Na spracovanie sa reakčná zmes schladí a vleje do vody. Produkt sa vyberie do etylacetátu. Extrakt sa premyje vodou, soľankou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, soľankou, vysuší sa síranom horečnatým a skoncentruje sa pri získaní oleja. Acetoxyskupina sa hydrolyzuje na zodpovedajúcu hydroxylovú skupinu počas odstraňovania chrániacej skupiny MOM. Získa sa N²-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-N-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)-3-sulfamoyl-2-tiofénkarboxamid v podobe pevnej látky s teplotou topenia 75 až 78 °C, 54 % výt'azok).

Príklad 53

Skúška na identifikáciu zlúčenín, ktoré vykazujú endotelín antagonistickú a/alebo agonistickú aktivitu

Zlúčeniny, ktoré sú potenciálnymi antagonistami endotelínu, sa identifikujú testovaním ich schopnosti konkurovať viazaniu ^{125}I označeného ET-1 na ľudské ET_A receptory alebo ET_B receptory obsiahnuté na izolovaných bunkových membránach. Účinnosť skúšanej zlúčeniny ako antagonistu alebo agonistu odozvy biologického tkaniva na endotelín sa dá posudzovať aj meraním javu kontrakcie izolovaných torakálnych krysích aortových prstencov vyvolaných endotelínom. Schopnosť zlúčenín pôsobiť ako antagonista alebo agonista receptorov ET_B je možno posudzovať testovaním schopnosti zlúčenín, ktoré majú inhibovať uvoľňovanie prostacyklínu vyvolané endotelínom-1 z kultivovaných hovädzích aortových endotelínových buniek.

A. Inhibícia väzby endotelínu – väzbový test # 1: inhibícia väzby na receptor ET_A

Bunky TE 671 (ATC Accession No. HTB 139) expresujú receptory ET_A . Tieto bunky sa nechajú rásť až do nahromadenia v bankách T-175. Bunky z niekoľkých baniek sa zhromaždia zoškrabaním, spoja sa a odstredujú sa 10 minút pri 190 xg. Bunky sa resuspendujú v sol'anke pufovej fosfátom (PBS) obsahujúcom 10 mM EDTA s použitím Tenbroeckovho homogenizátora. Suspenzia sa odstreduje pri teplote 4 °C 57800 xg počas 15 minút, peleta sa resuspenduje v 5 ml pufru A (5 mM HEPES pufo, pH 7,4, obsahujúcom aprotinín (100 KIU/ml)), zmrazí sa a nechá sa raz roztopiť. Pridá sa 5 ml pufru B (5 mM HEPES pufo, pH 7,4 obsahujúcom 10 mM chloridu manganatého a 0,001 % deoxyribonukleázy typu 1), suspenzia sa inverzne zmieša a potom sa inkubuje 30 minút pri teplote 37 °C. Zmes sa odstredí pri 57800 xg ako je opísané vyššie, peleta sa premyje dva razy pufrom A a potom sa resuspenduje v pufru C (30 mM HEPES pufo, pH 7,4) s obsahom aprotinínu (100 KIU/ml), čím sa získa konečná koncentrácia proteínu 1 mg/ml a uskladní sa pri teplote -70 °C až do použitia.

Suspenzia membrán sa zriedi väzbovým pufrom (30 mM HEPES pufo, pH 7,4 obsahujúcom 150 mM chloridu sodného, 5 mM chloridu horečnatého, 0,5 % bacitracínu) na koncentráciu 8 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$. ^{125}I -Endotelín-1 (3000 cpm 50 ml) sa pridá do 50 μl buď: (A) endotelínu-1 (k nešpecifickej väzbe) na dosiahnutie konečnej koncentrácie 80 nM; (B) väzbového pufru (na úplnú väzbu); alebo (C) skúšobná zlúčenina (konečná koncentrácia 1 nM až 100 μM). Suspenzia membrán (50 μl)

obsahujúca až 8 µg membránového proteínu sa pridá do každej (A), (B) alebo (C). Zmesi sa pretrepú a inkubujú sa počas 16 až 18 hodín pri teplote 4 °C a odstreďujú sa 25 minút pri teplote 4 °C pri 2500 xg. Alternatívne sa inkubácia vykonáva pri teplote 24 °C. Ak ide o inkubáciu pri teplote 24 °C, sú koncentrácie IC₅₀ 2 až 10 krát vyššie ako keď je inkubácia vykonávaná pri teplote 4 °C. To je mať na zreteli, ak sa porovnávajú koncentrácie IC₅₀ zlúčenín podľa výsledku.

Supernatant obsahujúci neviazanú rádioaktivitu, sa dekantuje a peleta sa načíta na viacvlňovom gama čítači Genesys. Stupeň inhibície väzby (D) sa vypočíta podľa rovnice:

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

Každý test sa všeobecne vykonáva tri razy.

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

Bunky COS7 sa transfektujú s DNA kódujúcim receptorom ET_B. Výsledné bunky, ktoré expresujú ľudský receptor ET_B, sa nechajú rásť až do nahromadenia v bankách T-150. Membrány sa pripravujú vyššie opísaným spôsobom. Väzbová skúška sa vykoná vyššie opísaným spôsobom s použitím membránového prostriedku zriedeného väzbovým pufrom na koncentráciu 1 µg/50µl.

Vyššie opísané bunky COS7, ktoré boli transfektované DNA kódujúcim receptorom ET_B a expresujú ľudský receptor ET_B na svojom povrchu, sa nechajú rásť do nahromadenia v bankách T-175. Bunky z niekoľkých baniek sa zhromaždia zoškriabaním, spoja sa a odstreďujú sa 10 minút pri 190xg. Bunky sa resuspendujú v solanke pufovej fosfátom (PBS) obsahujúcom 10 mM EDTA s použitím Tenbroeckovho homogenizátora. Suspenzia sa odstreďuje pri teplote 4 °C 57800 xg počas 15 minút, peleta sa resuspenduje v 5 ml pufru A (5 mM HEPES pufor, pH 7,4, obsahujúcom aprotinín (100 KIU/ml)) a potom sa zmrazí a raz nechá roztopiť. Pridá sa 5 ml pufru B (5 mM HEPES pufor, pH 7,4 obsahujúcom 10 mM chloridu manganatého a 0,001 % deoxyribonukleázy typu 1), suspenzia sa inverzne zmieša a potom sa inkubuje 30 minút pri teplote 37 °C. Zmes sa odstreďuje pri 57800 xg, ako

je vyššie opísané, peleta sa dva razy premyje pufrom A a potom sa resuspenduje v pufri C (30 mM HEPES puфра, pH 7,4) s obsahom aprotinínu (100 KIU/ml), čím sa získa konečná koncentráciu proteínu 2 mg/ml.

Väzbový test sa vykoná ako je vyššie opísané s použitím membránového prostriedku zriedené na 1 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$ väzbového puфра.

C. Test aktivity proti endotelínom vyvolanej kontrakcii izolovaných krysích torakálnych aortových prstencov

Účinnosť testovanej zlúčeniny ako antagonistu alebo agonistu odozvy biologického tkaniva na endotelín sa posudzuje aj meraním vplyvu endotelínom vyvolanej kontrakcie izolovaných krysích torakálnych aortových prstencov (napríklad Borges a kol., Eur. J. Pharmacol. 165, str. 223 až 230 1989), alebo meraním schopnosti zmrštiť tkanivo pri pridaní samotnej zlúčeniny.

Testované zlúčeniny sa pripravujú v 100 μM zásobných dávkach. Ak je potrebné rozpúšťanie, rozpustia sa zlúčeniny vopred v minimálnom množstve dimetylsulfoxidu a zriedia sa 150 mM chloridu sodného. Pretože dimetylsulfoxid môže spôsobiť relaxáciu aortového prstenca, testujú sa kontrolné roztoky obsahujúce rozdielne koncentrácie dimetylsulfoxidu.

Vyreže sa hrudná časť aorty dospeljej krysy, endotel sa zoškriabe miernym trením, a potom sa rozreže na 3 mm prstencové segmenty. Segmenty sa zavesia s predpätím pod 2 g v organovom kúpeli s obsahom 10 ml, naplnenom Krebs-Henseleitovým roztokom nasýteným plynovou zmesou obsahujúcou 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého (118 mM chloridu sodného, 4,7 mM chloridu draselného, 1,2 mM síranu horečnatého, 1,2 mM dihydrogenfosforečnanu draselného, 25 mM hydrogenuhličitanu sodného, 2,5 mM chloridu vápenatého, 10 mM D-glukózy).

Existuje vzťah medzi aktivitou ako antagonistu endotelínom vyvolanej kontrakcie hrudného aortového prstenca a aktivitou ako inhibítora väzby endotelínu na endotelínové receptory. pA_2 je lineárna funkcia $\log IC_{50}$.

D. Skúška identifikácie zlúčenín, ktoré majú aktivitu ako agonista alebo antagonistu voči receptorom ET_B

1. Stimulácia uvoľňovania prostacyklínu

Pretože endotelín-1 stimuluje uvoľňovanie prostacyklínu z kultivovaných hovädzích aortových endotelových buniek, identifikujú sa zlúčeniny, ktoré majú agonistickú alebo antagonistickú aktivitu svojou schopnosťou inhibovať uvoľňovanie prostacyklínu vyvolané endotelínom-1 z takých endotelových buniek meraním 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ v podstate spôsobom, ktorý opísal Filep a kol. (Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, str. 171 až 176, 1991). Hovädzie aortové bunky sa získajú z kolagenázou spracovanej hovädzej aorty naočkovanej do kultivačných doštičiek, kultivované v médiu 199 doplnenom teplom aktivovaným 15 % tel'acím zárodočným sérom a L-glutamínom (2 nM), penicilínom, streptomycínom a fungizonom a subkultivovaných najmenej štyri razy. Bunky sa potom naočkujú do šesťjamkových doštičiek v rovnakom médiu. Osem hodín pred skúškou, keď bunky dosiahli zhluknutie, sa médium premiestni. Bunky sa potom inkubujú a) so samotným médiom, b) s médiom obsahujúcim endotelín-1 (10 nM), c) so samotnou testovanou zlúčeninou a d) s testovanou zlúčeninou + endotelínom-1 (10 nM).

Po pätnásť minútovej inkubácii sa médium z každej jamky odstráni a meria sa koncentrácia 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ priamym testom imunity. Produkcia prostacyklínu sa vypočíta ako rozdiel medzi množstvom 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ uvoľneným bunkami vyvolaným s endotelínom-1 mínus množstvo uvoľnené identicky testovanými bunkami bez vyvolania. Zlúčeniny, ktoré stimulujú uvoľňovanie 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ majú agonistovú aktivitu a zlúčeniny, ktoré inhibujú uvoľňovanie endotelín-1 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$, majú antagonistovú aktivitu.

2. Inhibícia kontrakcie vyvolanej sarafotoxínom 6c

Sarafotoxín 6c je špecifickým antagonistom ET_B , ktorý spôsobuje zmršťovanie prúžkov zo dna žalúdkov krýs. Schopnosť skúšaných zlúčenín inhibovať toto sarafotoxínom 6c vyvolané zmršťovanie prúžkov zo dna žalúdkov krýs, sa používa ako miera antagonistovej aktivity ET_B . Pod zaťažením 1 g sa dva izolované prúžky zo dna žalúdkov krýs zavesia v orgánového kúpeľa s objemom 10 ml, naplneného Krebs-Henseleitovým roztokom obsahujúcim 10 μM cyklo(D-Asp-Pro-D-Val-Leu-D-Trp) (BQ-123; americký patentový spis číslo US 5 114 918, Ishikawa a kol.), 5 μM indometacínu a nasýtené zmesou plynov 95 % O_2 /5 % CO_2 . Zmeny napätia sa merajú izometricky a zaznamenávajú sa pomocou Grassovho Polygrafu spojeného

s prenosom sily. Sarafotoxín 6c sa pridáva kumulatívne k jednému prúžku, zatiaľ čo druhý prúžok je predbežne inkubovaný 15 minút s testovacou zlúčeninou pred pridávaním kumulatívnych dávok sarafotoxínu 6c. Skúma sa účinok testovaných zlúčenín na krivku odozvy na koncentráciu sarafotoxínu 6c.

E. Hypertenzný krysí model soli deoxykortikosteronacetátu (DOCA) na posudzovanie aktivity vybraných zlúčenín *in vivo*

Vybrané zlúčeniny podľa vynálezu sa testujú z hľadiska aktivity v prípade krysieho modelu s hypertenziou vyvolanou soľou deoxykortikosteronacetátu (DOCA). Na vykonávanie týchto testov sa pripraví podľa spôsobu, ktorý opísal Ormnsbee a kol., (J. Pharm. Sci. 62, str. 255 až 257, 1973) implantáty silastického elastoméru MDX4-4210 obsahujúceho 47 mg (DOCA). Pri spôsobe sa začlení DOCA do silikónkaučkových implantátov na trvalé uvoľňovanie. Na príprave implantátov sa DOCA vpraví do nepolymerovaného silikónového kaučuku, pridá sa katalyzátor a zmes sa upraví do polvalcovitého tvaru.

Krysám Sprague Dawley (staré 7 až 8 týždňov) sa na jednej strane odstráni oblička za ketamínovej anestézie a implantát DOCA sa umiestni na ľavú bočnú dorzálnu končatinu zvierat'a. Krysy sa nechajú tri týždne zotaviť. Počas zotavovania majú voľný prístup k normálnemu krysíemu kŕmeniu a do pitnej vody sa pridá 0,9 % chloridu sodného. U krys počas troch týždňov sa vyvinie hypertenzia.

Všetky zvieratá sa použijú na test medzi 21. až 30. dňom po chirurgickom zákroku. Stredný krvný tlak u týchto zvierat je 165 až 200 mm Hg.

V deň pokusu sa pod krátkodobou anestéziou zavedú katétre do pravej femorálnej artérie na meranie krvného tlaku a do pravej femorálnej cievy na zavádzanie testovanej zlúčeniny. Zvieratá sa umiestnia v kletke a nechajú sa minimálne 60 minút zotavovať, pričom sa stále zaznamenáva krvný tlak. V priebehu tohto času sa zavádza vybraná zlúčenina alebo kontrolný nosič buď intravenózne v podobe 60 minútovej infúzie, alebo orálne orálnymi dávkami. Krvný tlak sa zaznamenáva priebežne počas ďalších 10 hodín.

F. Vplyv intravenózneho podávania na tlakové odozvy vyvolané ET-1 u bdelych, autonomicky blokovaných krýs; model posudzovania aktivity vybraných zlúčenín *in vivo*

Samce krýs Sprague-Dawley (250 až 450 g) sa uspia (Brevital 50 mg/kg IP) a do femorálnej artérie sa zavedú kanyly na meranie stredného krvného tlaku (MAP) a do femorálnej žily na intravenózne zavádzanie drogy. Zvieratá sa umiestnia do znehybňovacej kletky a nechajú sa zobudiť. O 30 minút neskôr sa podá autonomická blokáda (atropinmetylnitrát, 3 mg/kg, IV, nasledovaný propranololom 2 mg/kg, IV). O hodinu neskôr dostanú zvieratá bolus injekciu nosiča (0,5 ml) a o 30 minút neskôr intravenózny bolus podávania ET-1 (kontrola, 1 µg/kg). Po zotavení z tohto podnetu sa podajú intravenóznym bolusom testované zlúčeniny (0,5 ml) a potom znovu podnet ET-1 tridsať minút neskôr. Výsledok sa vyjadruje ako percento inhibície odozvy tlaku vyvolaného ET-1 po podaní skúšobných zlúčenín v porovnaní s tlakovými odozvami vyvolanými kontrolným podnetom ET-1. V niekoľkých prípadoch sa podáva tretí podnet ET-1 deväťdesiat minút po podaní testovanej zlúčeniny.

G. Výsledky

1. *In vitro*

Zmeria sa IC_{50} pre každú zlúčeninu z predchádzajúcich príkladov pre receptory ET_A a ET_B . Takmer všetky zlúčeniny majú IC_{50} menšie ako 10 µM pre každý z receptorov ET_A a ET_B . Veľa zlúčenín má IC_{50} menšie ako približne 10 µM, iné majú IC_{50} menšie ako približne 1 µM, a niektoré majú IC_{50} menšie ako približne 0,1 µM. Rad zlúčenín má IC_{50} pre receptory ET_A podstatne menšie (10 až 100 krát alebo viac) ako pre receptory ET_B , sú teda selektívne pre receptory ET_A . Iné zlúčeniny sú selektívne pre receptory ET_B .

2. *In vivo*

a. Vybrané zlúčeniny, ako

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(N-(4-metylfenyl)aminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,

- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[3,4-metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(3,4-metyléndioxy)benzyl]benzo[b]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[β-hydroxy-(3,4-metyléndioxy)fenyletyl]-tiofén-3-sulfónamid a
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(3,4-metyléndioxybenzylkarbonyl)tiofén-3-sulfónamid

boli testované v hypertenznom krysom modeli a boli účinné v znižovaní krvného tlaku.

b. Vybrané zlúčeniny, ako

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[3,4-(metyléndioxy)fenyl]acetyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-{[2-acetyl-4,5-(metyléndioxy)fenyl]aminokarbonyl}tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(4-metoxi-2-metylfenyl)-aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-[2-kyano-4,5-(dimetoxifyfenyl)-aminokarbonyl]tiofén-3-sulfónamid a
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid,

boli testované v autonomickom blokovanom normoptenzívnom krysom modeli a ukázalo sa, že majú podstatnú aktivitu, znižujúcu krvný tlak približne o 30 % počas 30 minút pri takých nízkych dávkach ako 30 mg/kg a o viac ako 50 % pri dávkach 60 mg/kg. Pri priemernej dávke 30 až 60 mg/kg spôsobovali testované zlúčeniny v 40 až 60 % inhibíciu tlakovej odozvy.

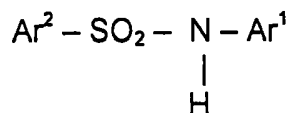
Aj keď pracovníkom v odbore sú zrejmé modifikácie vynálezu, je zámerom obmedzenie vynálezu iba na rozsah uvedených patentových nárokov.

Priemysel'ná využitel'nosť

Derivát sulfónamidu na výrobu farmaceutických prostriedkov na antagonizovanie účinku endotelínu, na inhibíciu väzby endotelínu na receptor endotelínu a na liečbu chorôb sprostredkovaných poruchami endotelínu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I



kde znamená

Ar^1 päťčlenný alebo šesťčlenný aromatický alebo heteroaromatický kruh, bicyklický alebo tricyklický uhlíkový alebo heterocyklický kruh,

Ar^2 skupinu chinolylovú, styrylovú, tienylovú, furylovú, izochinolylovú, pyrolylovú, benzofurylovú, pyridinylovú, tianaftylovú a indolylovú

a soli sú farmaceuticky vhodné soli alkalických kovov, soli kovov alkalických zemín, prechodných prvkov, polykatiónových protiiónov, organické amínové soli a soli minerálnych alebo organických kyselín.

2. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, pričom znamená Ar^2 skupiny tienylovú, furylovú alebo pyrolylovú.

3. Farmaceuticky vhodná soľ alkalického kovu zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1.

4. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1.

5. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1 až 3, pričom znamená Ar^1 skupinu izoxazolylovú, pyridazinylovú, tiazolylovú, pyrimidinylovú alebo fenylovú skupinu.

6. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1 až 5, pričom Ar^2 znamená skupinu všeobecného vzorca IV



kde znamená

X atóm síry, kyslíka alebo skupinu NR^{11} pričom R^{11} má až 30 atómov uhlíka a znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{15}$ a $S(O)_nR^{15}$, kde znamená n 0 až 2, R^{15} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, alebo cykloalkinylovú skupinu a R^{11} a R^{15} sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami volenými zo súboru Z, ktorý zahŕňa atóm vodíka, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxyskupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, skupinu hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{16}$, CO_2R^{16} SH, $S(O)_nR^{16}$, kde znamená n 0 až 2, skupinu NHOH, $NR^{12}R^{16}$, NO_2 , N_3 , OR^{16} , $R^{12}NCOR^{16}$ alebo $CONR^{12}R^{16}$, kde znamená R^{16} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, R^{12} nezávisle na R^{11} a Z atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu, skupinu $C(O)R^{17}$ alebo $S(O)_nR^{17}$, kde znamená n 0 až 2, kde znamená R^{17} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú, alebo cykloalkinylovú skupinu, pričom každý symbol R^{11} , R^{12} , R^{15} a R^{16} môže byť ďalej substituovaný akoukoľvek skupinou uvedenou pre Z a R^8 , R^9 a R^{10} znamená od seba nezávisle skupinu (i) alebo (ii), pričom

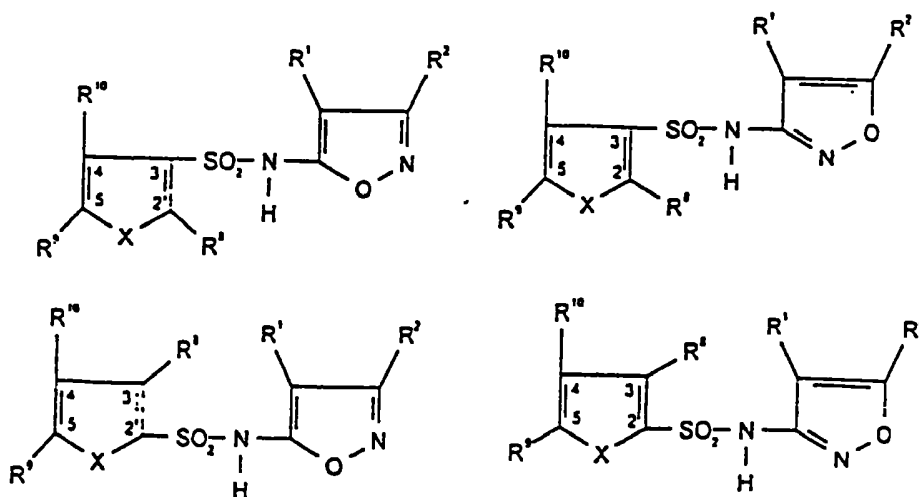
(i) znamená R^8 , R^9 a R^{10} vždy skupinu obsahujúcu atóm vodíka alebo až približne 50 atómov uhlíka od seba nezávisle volenú zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxyskupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aryloxyskupinu, skupinu heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú skupinu, skupiny hydroxylovú, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{18}$, acetoxy-(CH=CH)-, CO_2R^{18} , SH, $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$, $(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$,

$(\text{CH}_2)_r(\text{CH}=\text{CH})_s\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$, $(\text{CH}_2)_r$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$,
 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{18}$, kde znamená m 0
 až 2, s , n a r od seba nezávisle 0 až 6, skupinu HNOH , $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, NO_2 , N_3 , OR^{18} ,
 $\text{R}^{19}\text{NCOR}^{18}$ a $\text{CONR}^{19}\text{R}^{18}$, kde znamená R^{19} atóm vodíka, skupinu alkylovú,
 alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, alkoxy skupinu, aryloxy skupinu, skupinu
 heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú,
 cykloalkinylovú, skupinu $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ a $\text{S}(\text{O})\text{R}^{20}$, kde znamená n 0 až 2, R^{18} a R^{20} od seba
 nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú,
 heteroarylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, alkoxy skupinu, aryloxy skupinu,
 aralkylovú, aralkoxy skupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú
 skupinu, a skupiny R^8 , R^9 a R^{10} sú prípadne substituované akýmkoľvek zo
 substituentov Z , pričom Z znamená atóm vodíka, atóm halogénu, pseudohalogénu,
 skupinu alkylovú, alkoxy skupinu, skupiny alkenylovú, alkinylovú, arylovú,
 aryloxy skupinu, skupinu heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, skupinu
 cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu hydroxylovú, kyanoskupinu,
 skupinu $\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^{21}$, SH , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{21}$, kde znamená n 0 až 2, skupinu HNOH ,
 $\text{NR}^{22}\text{R}^{21}$, NO_2 , N_3 , OR^{21} , $\text{R}^{22}\text{NCOR}^{21}$ alebo $\text{CONR}^{22}\text{R}^{21}$, kde znamená R^{22} atóm
 vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú,
 heterocyklylovú, aralkylovú, alkoxy skupinu, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú,
 cykloalkenylovú, cykloalkinylovú skupinu, skupinu $\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ a $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{23}$, kde znamená
 n 0 až 2 a R^{21} a R^{23} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú,
 alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu,
 cykloalkylovú, cykloalkenylovú a cykloalkinylovú skupinu alebo

(ii) každé dve skupiny R^8 , R^9 a R^{10} tvoria s uhlíkom, ku ktorému sú viazané, kruh
 arylový, aromatický, heteroaromatický, karbocyklický alebo heterocyklický kruh
 nasýtený alebo nenasýtený s približne 3 až približne 16 členmi, ktorý je
 substituovaný jedným alebo niekoľkými substituentami nezávisle volenými zo súboru
 skupín Z , a zvyšná zo skupín R^8 , R^9 a R^{10} je volená zo súboru (i), pričom heteroatómy
 sú NR^{11} , atóm kyslíka alebo síry.

7. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 6,
 pričom Ar^1 znamená skupinu izoxazolylovú, tiazolylovú, pyrimidinylovú,
 pyridazinylovú alebo fenylovú skupinu.

8. Farmaceuticky vhodná soľ zĺúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1 až 6, ktorá má niektorý zo všeobecných vzorcov V:



kde znamená R¹ a R² buď skupinu zo súboru (i), (ii) alebo (iii), pričom

(i) R¹ a R² znamená od seba nezávisle atóm vodíka, aminoskupinu, nitroskupinu, atóm halogénu, pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxykupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, alkyloxyskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, aryloxyskupinu, arylaminoskupinu, aryltioskupinu, skupinu arylsulfinylovú, arylsulfonylovú, halogénalkylovú, halogénarylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, aminokarbonylovú, arylkarbonylovú, formylovú skupinu, prípadne substituovanú amidoskupinu, prípadne substituovanú ureidoskupinu, pričom alkylový, alkenylový a alkinylový podiel obsahuje 1 až približne 14 atómov uhlíka a má priamy, rozvetvený alebo cyklický reťazec a arylový podiel obsahuje približne 4 až 16 atómov uhlíka, pričom ale R² neznamená halogenid alebo pseudohalogenid,

(ii) R¹ a R² spolu tvoria skupinu -(CH₂)_n, kde n je 3 až 6,

(iii) R¹ a R² spolu tvoria skupinu 1,3-butadienylovú.

9. Farmaceuticky vhodná soľ zĺúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 6, pričom v prípade, keď významy R⁸, R⁹ a R¹⁰ sú od seba nezávisle volené zo súboru skupín (i), s podmienkou, že ak R⁸ znamená skupinu NR¹⁸R¹⁹, OR¹⁸, R¹⁹NCOR¹⁸,

CONR¹⁹R¹⁸, CO₂R¹⁸, (CH₂)_rNH(CH=CH)_s(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_r(CH=CH)_sNH(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_rC(O)NH(CH₂)_nR¹⁸, C(O)(CH₂)_rNH(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_rNH(CH₂)_nR¹⁸ alebo (CH₂)_rR¹⁸ a R¹⁸ znamená päťčlennú alebo šesťčlennú arylovú skupinu, potom arylová skupina má najmenej dva substituenty a ak sú R⁸, R⁹ a R¹⁰ nezávisle volené zo súboru skupín (ii), potom každý je volený s podmienkou, že Ar² neznamena 5-halogén-3-nižšiu alkylbenzo[b]tienylovú, 5-halogén-3-nižšiu alkylbenzo[b]furylovú alebo 5-halogén-3-nižšiu alkylbenzo[b]pyrolovú skupinu.

10. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 8, pričom znamená R⁸ skupinu fenylacetylovú alebo fenylaminokarbonylovú.

11. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 10, pričom znamená R⁹ a R¹⁰ každý atóm vodíka.

12. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 8, pričom znamená R¹ atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu, halogenid alebo pseudohalogenid a R² nižšiu alkylovú, nižšiu alkenylovú, nižšiu alkinylovú, nižšiu halogénalkylovú skupinu alebo atóm vodíka.

13. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 12, pričom znamená R¹ atóm brómu, chlóru alebo nižšiu alkylovú skupinu a R² nižšiu alkylovú, nižšiu halogénalkylovú skupinu alebo atóm vodíka.

14. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 8, pričom znamená R⁸ skupinu (CH₂)_rC(O)(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_rNH(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_rNH(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_r(CH=CH)_s(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_rC(O)(CH=CH)_s(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_r(CH=CH)_sC(O)(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_r(CH=CH)_sNH(CH₂)_nR¹⁸, C=N(OH)(CH₂)_rR¹⁸, (CH₂)_rC(O)NH(CH₂)_nR¹⁸, C(O)(CH₂)_rNH(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_rNH(CH=CH)_s(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_rC(O)NH(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_rNH(CH₂)_nR¹⁸, (CH₂)_rR¹⁸ a R⁹ a R¹⁰ od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu halogenidovú, pseudohalogenidovú, alkylovú, alkoxy skupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aryloxy skupinu, skupinu heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxy skupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú skupinu, skupinu hydroxylovú, kyanoskupinu, C(O)R¹⁸, (OAc)CH=CHR¹⁸, CO₂R¹⁸, SH,

$(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$, $(\text{CH}_2)_r(\text{CH}=\text{CH})_s(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})(\text{CH}=\text{CH})_s(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$,
 $(\text{CH}_2)_r(\text{CH}=\text{CH})_s\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}=\text{CH})_s(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$, $\text{C}=\text{N}(\text{OH})(\text{CH}_2)_r\text{R}^{18}$,
 $(\text{CH}_2)_r(\text{CH}=\text{CH})_s\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$,
 $(\text{CH}_2)_r\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$, $(\text{CH}_2)_r\text{R}^{18}$, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{18}$, kde znamená m 0 až 2, s , n a r od seba
 nezávisle 0 až 6, skupinu HNOH , $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, NO_2 , N_3 , OR^{18} , $\text{R}^{19}\text{NCOR}^{18}$ a $\text{CONR}^{19}\text{R}^{19}$
 atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú,
 alkoxykupinu, aryloxykupinu, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxykupinu,
 cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ a $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{20}$, kde
 znamená n 0 až 2, R^{18} a R^{20} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú,
 alkenylovú, alkinylovú, arylovú, heteroarylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú,
 alkoxykupinu, aryloxykupinu, aralkylovú, aralkoxykupinu, skupinu cykloalkylovú,
 cykloalkenylovú alebo cykloalkinylovú skupinu.

15. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 14, pričom ak R^8 znamená skupinu $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}$ alebo $(\text{CH}_2)_r\text{R}^{18}$ a R^{18} skupinu fenylovú, je fenylová skupina substituovaná aspoň v dvoch polohách.

16. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 14, pričom znamená R^9 a R^{10} od seba nezávisle atóm vodíka, halogenid, skupinu nižšiu alkylovú, alebo halogénnižšiu alkylovú.

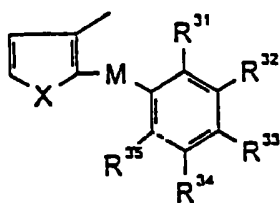
17. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 14, pričom znamená Ar^2 skupinu fenylaminokarbonyltienylovú, fenylaminokarbonylfurylovú, fenylaminokarbonylpyrolylovú, fenylacetyltienylovú, fenylacetylfurylovú, fenylacetylpyrolylovú, acetoxystyryltienylovú, acetoxystyrylfurylovú alebo acetoxystyrylpyrolylovú.

18. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 17, pričom ak Ar^2 znamená skupinu fenylaminokarbonyltienylovú, fenylaminokarbonylfurylovú alebo fenylaminokarbonylpyrolovú, je fenylová skupina substituovaná aspoň dvoma substituentami volenými zo súboru skupín Z, zahŕňajúceho atóm vodíka, halogénu alebo pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkoxykupinu, skupinu alkenylovú, alkinylovú, arylovú, aryloxykupinu,

heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, skupinu $C(O)R^{21}$, $C(O_2)R^{21}$, SH, $S(O)_nR^{21}$, kde znamená n 0 až 2, skupinu NHOH, $NR^{22}R^{21}$, NO_2 , N_3 , OR^{21} , $R^{22}NCOR^{21}$ alebo $CONR^{22}R^{21}$, R^{22} znamená atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, alkoxyskupinu, aralkoxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú, cykloalkinylovú, skupinu $C(O)R^{23}$ a $S(O)_nR^{23}$, kde znamená n 0 až 2 a R^{21} a R^{23} od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, aralkylovú, aralkoxyskupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú a cykloalkinylovú skupinu.

19. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 14, pričom znamená R^{11} atóm vodíka, skupinu nižšiu alkylovú, alebo arylovú, ktorá je prípadne substituovaná nižšou alkylovou skupinou, atómom halogénu alebo vodíka, R^1 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu nižšiu alkylovú alebo nižšiu halogénalkylovú a R^2 znamená atóm vodíka, skupinu nižšiu alkylovú alebo nižšiu halogénalkylovú.

20. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 8, pričom Ar^2 znamená skupinu všeobecného vzorca VI



kde znamená M

$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_r$, $(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$, $CH(OH)(CH_2)_r$,

$(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$, $(CH_2)_mC(O)(CH_2)_sNH(CH_2)_r$, $(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$,

$C=N(OH)(CH_2)_r$, $(CH_2)_mC(O)(CH=CH)_sNH(CH_2)_r$, $CH(CH_3)C(O)(CH_2)_r$,

$CH(CH_3)C(O)(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$, $(CH_2)_r$, $(CH_2)_rO$, $C(O)O$,

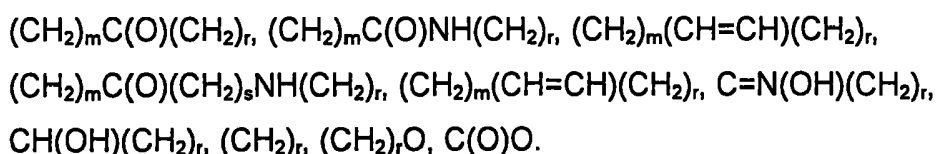
kde znamená m, s a r od seba nezávisle 0 až 6, R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} od seba nezávisle skupinu zo súboru (i) alebo (ii)

(i) R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} znamenajú od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu hydroxylovú, skupinu NHR^{38} , $CONR^{38}R^{39}$, NO_2 , kyanoskupinu, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, arylalkylovú, heteroarylovú, alkoxyskupinu, alkylaminoskupinu, alkyltioskupinu, skupinu halogénalkylovú, alkylsulfinylovú, alkylsulfonylovú, alkoxykarbonylovú, alkylkarbonylovú, alkenyltioskupinu, alkenylaminoskupinu, alkenyloxyskupinu, skupinu alkenylsulfinylovú, alkenylsulfonylovú, alkoxykarbonylovú, arylaminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú, aminokarbonylovú, (alkylaminokarbonyl)alkylovú, karboxylovú, karboxyalkylovú, karboxyalkenylovú, alkylsulfonylaminoalkylovú, kyanoalkylovú, acetylovú, acetoxyalkylovú, hydroxyalkylovú, alkyloxyalkoxyskupinu, skupinu hydroxyalkylovú, (acetoxy)alkoxyskupinu, (hydroxy)alkoxyskupinu a formylovú skupinu,

(ii) aspoň dve skupiny R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} , ktoré sú na susediacich uhlíkových atónoch kruhu, tvoria spolu alkyléndioxyskupinu, alkyléntioxyoxyskupinu alebo alkylénditioxyskupinu, ktorá je prípadne substituovanou náhradou jedného alebo niekoľkých atómov vodíka atómom halogénu, nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxyskupinou alebo halogénnižšou alkylovou skupinou a zvyšné skupiny R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} znamenajú skupinu zo súboru (i)

a R^{38} a R^{39} znamenajú od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkenylovú, alkinylovú, arylovú, halogénalkylovú, alkylarylovú, heterocyklylovú, arylalkylovú, arylalkoxyskupinu, alkoxyskupinu, aryloxyskupinu, skupinu cykloalkylovú, cykloalkenylovú a cykloalkinylovú skupinu, pričom v prípade, keď M znamená skupinu $(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$, potom aspoň dva zo symbolov R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} neznamenaajú atóm vodíka.

21. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 20, pričom M znamená

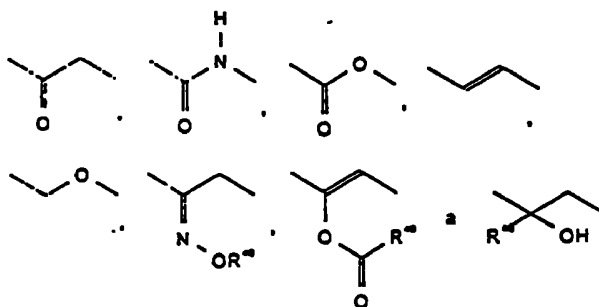


22. Farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 20, pričom znamená R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} skupinu zo súboru (i) alebo (ii)

(i) R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} znamenajú od seba nezávisle skupinu nižšiu alkylovú, halogenid, halogénnižšiu alkylovú skupinu a nižšiu alkoxykupinu a

(ii) aspoň dva zo symbolov R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} tvoria etyléndioxyskupinu alebo metyléndioxyskupinu a ostatné sú volené ako podľa (i).

23. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 20, pričom M znamená skupinu

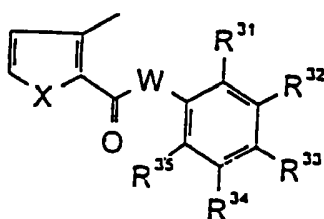


kde znamená R^{40} atóm vodíka, skupinu alkylovú, alkoxykupinu, skupinu alkoxyalkylovú alebo halogénalkylovú.

24. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 20, pričom aspoň dve zo skupín R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} , ktoré sú na susediacich atónoch uhlíka kruhu, tvoria spolu alkyléndioxyskupinu, alkyléntioxyoxyskupinu alebo alkylénditioxyskupinu, prípadne substituovanou náhradou jedného alebo niekoľkých atómov vodíka atómom halogénu, nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou alebo halogén nižšou alkylovou skupinou.

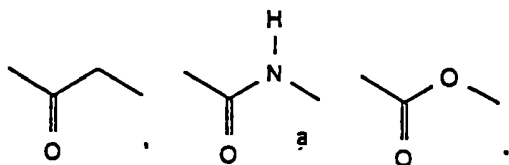
25. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 20, pričom aspoň jedna zo skupín R^{31} a R^{36} nie je atóm vodíka.

26. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 20, pričom Ar^2 znamená skupinu všeobecného vzorca VII



kde znamená W metylénovú skupinu alebo iminoskupinu.

27. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 20, pričom M je volené zo skupiny vzorcov



28. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 20, pričom znamená R^{40} skupinu metylovú, etylovú alebo atóm vodíka.

29. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 20, pričom znamená R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} skupinu zo súboru (i) alebo (ii)

(i) R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} znamená od seba nezávisle skupinu nižšiu alkylovú, halogénnižšiu alkylovú, fenylovú, alkoxykupinu, nižšiu alkylsulfonylaminonižšiu alkylovú skupinu, skupinu kyanonižšiu alkylovú, acetylovú, nižšiu alkoxykarbonylovú, kyanoskupinu, hydroxylovú skupinu, skupinu acetoxynižšiu alkylovú, hydroxynižšiu alkylovú, acetoxynižšiu alkoxykupinu alebo nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu, alebo
(ii) R^{32} a R^{33} alebo R^{33} a R^{34} tvoria alkyléndioxyskupinu a ostatné R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} sú volené ako podľa (i).

30. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 20, pričom, R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} znamená skupinu zo súboru (i) alebo (ii):

(i) R^{33} a R^{35} neznamená atóm vodíka a znamená nižšiu alkylovú skupinu, alebo nižšiu alkoxykupinu, alebo

(ii) aspoň jedna zo skupín R^{31} alebo R^{35} neznamená atóm vodíka, alebo R^{32} a R^{33} alebo R^{33} a R^{34} tvoria metyléndioxyskupinu alebo etyléndioxyskupinu.

31. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 8, pričom R^9 a R^{10} tvoria kruh, takže Ar^2 znamená skupinu benzo[b]tienylovú, benzo[b]furylovú alebo indolylovú.

32. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 31, pričom je jedna alebo niekoľko skupín R^9 a R^{10} iných ako 5-halogén a 3-nižšia alkylová skupina a ostatné symboly R^6 , R^9 a R^{10} znamenajú skupinu $(CH_2)_nR^{18}$, COR^{18} , $C(O_2)R^{18}$, $NR^{18}R^{19}$, SH , $S(O)_nR^{18}$ kde znamená n 0 až 2, skupinu $HNOH$, NO_2 , N_3 , OR^{18} , $R^{19}NCOR^{18}$ a $CONR^{19}R^{18}$.

33. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, ktorou je sodná soľ (fenylacetyl)tiofénsulfónamidu.

34. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 33, ktorou je N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]-tiofén-3-sulfónamid.

35. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, 2 a 5 až 34, ktorou je soľ vápnika, lítia, horčíka, draslíka, hydrogénfosforečnanu sodného, dinátriumfosfátu, sodíka a zinka.

36. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1 až 35, ktorou je soľ hydrogénfosforečnanu sodného alebo sodná soľ.

37. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 35, ktorou je N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]-tiofén-3-sulfónamid.

38. Farmaceuticky vhodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 36, ktorou je N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]-tiofén-3-sulfónamid.

39. Zlučienina podľa nároku 1 zo súboru zahŕňajúceho sodnú soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu, sodnú soľ N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu, sodnú soľ N^2 -(3-acetyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-

metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu a sodnú soľ N²-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu.

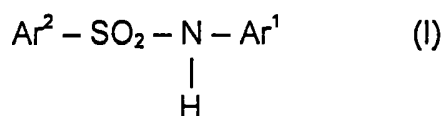
40. Zlúčenina podľa nároku 39, ktorou je sodná soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu.

41. Zlúčenina podľa nároku 39, ktorou je sodná soľ N²-(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid.

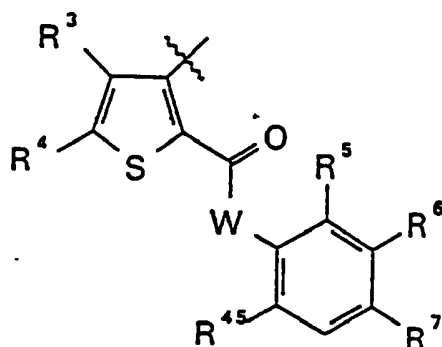
42. Zlúčenina podľa nároku 39, ktorou je sodná soľ N²-(3-acetyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid.

43. Zlúčenina podľa nároku 39, ktorou je sodná soľ N²-(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamid.

44. Zlúčenina všeobecného vzorca I



kde znamená Ar¹ izoxazolylovú skupinu a Ar² skupinu všeobecného vzorca



alebo jej farmaceuticky vhodné deriváty,

kde znamená

R³ a R⁴ od seba nezávisle atóm vodíka, halogénu, kyanoskupinu, kyanoalkylovú skupinu, skupinu C(O)R⁴¹, skupinu alkylovú, alkenylovú, cykloalkylovú alebo arylovú skupinu alebo spolu tvoria alkylénovú skupinu;

W atóm kyslíka, iminoskupinu, alebo metylénovú skupinu,

R^5 , R^6 a R^7 od seba nezávisle skupinu zo súboru (i) alebo (ii), pričom aspoň jeden symbol R^5 , R^6 a R^7 musí znamenať atóm vodíka:

(i) R^6 znamená atóm vodíka, nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, nesubstituovanú alkoxykupinu, skupinu $C(O)R^{41}$, karbamoyloxyskupinu alebo alkoxykarbonyloxyskupinu a

R^5 a R^7 nezávisle od seba atóm vodíka, nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, $C(O)R^{41}$, karbamoyloxyskupinu alebo alkoxykarbonyloxyskupinu,

(ii) ak aspoň jeden symbol R^3 a R^4 neznamená atóm vodíka, môže ktorýkoľvek z nich vytvárať alkyléndioxyskupinu a druhý znamenať skupinu zo súboru skupín (i),

R^{45} znamená skupinu alkylovú, $C(O)R^{41}$, $(CH_2)_xOH$ a $CH(OH)(CH_2)_xCH_3$, kde znamená x 0 až 6, $S(O)_nR^{41}$, kde znamená n 0 až 2 a $C(=NR^{43})R^{41}$,

R^{41} znamená skupinu alkylovú, arylovú, heteroarylovú, aralkylovú, heteroaralkylovú, cykloalkylovú, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, arylamino- skupinu, diarylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, arylsulfonylaminoskupinu, alkylsulfonylalkylaminoskupinu, alkylsulfonylarylaminoskupinu, arylsulfonylalkyl- aminoskupinu alebo arylsulfonylarylaminoskupinu a

R^{43} znamená skupinu hydroxylovú, alkoxykupinu, skupinu alkylovú alebo arylovú, pričom skupiny

R^{41} a R^{43} sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami zo súboru skupín Y, zahŕňajúce alkoxykupinu, atóm halogénu, atóm pseudohalogénu, skupinu karboxylovú, alkoxykarbonylovú, aryloxykarbonylovú a hydroxyskupinu s podmienkou, že zlúčeninou nie je

- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetylfenylaminokarbonyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2,4,6-trimetyl)fenylacetyl)tiofén-3-sulfónamid,
- N-(3,4-dimetyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid, alebo
- N-(4-bróm-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[(2,4,6-trimetylfenoxy)karbonyl]tiofén-3-sulfónamid.

45. Zlúčenina všeobecného vzorca I, podľa nároku 44, pričom znamená Ar^1 skupinu 3-izoxazolylovú alebo 5-izoxazolylovú.

46. Zlúčenina všeobecného vzorca I, podľa nároku 44 alebo 45, pričom znamená R^3 a R^4 od seba nezávisle atóm vodíka, alkylovú skupinu, atóm halogénu, kyanoskupinu, skupinu kyanometylovú, acetylovú alebo cykloalkylovú skupinu alebo spolu tvoria alkylénovú skupinu;

R^5 , R^6 a R^7 od seba nezávisle skupinu zo súboru zahŕňajúceho (i) alebo (ii), pričom aspoň jeden zo symbolov R^5 , R^6 a R^7 musí znamenať atóm vodíka,

(i) R^6 znamená atóm vodíka, nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, nesubstituovanú alkoxykupinu, skupinu $C(O)R^{41}$, karbamoyloxyskupinu alebo alkoxykarbonyloxyskupinu a

R^5 a R^7 od seba nezávisle atóm vodíka, nesubstituovanú skupinu alkylovú, hydroxylovú, skupinu $C(O)R^{41}$, karbamoyloxyskupinu alebo alkoxykarbonyloxyskupinu alebo

(ii) ak aspoň jeden symbol R^3 a R^4 neznamená atóm vodíka, môže ktorýkoľvek z nich vytvárať alkyléndioxyskupinu a druhý znamenať skupinu zo súboru skupín (i),

x je 0 alebo 1;

n je 2;

R^{41} skupinu alkylovú, cykloalkylovú, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, arylaminoskupinu, diarylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu alebo arylsulfonylaminoskupinu a

R^{43} hydroxyskupinu alebo alkoxykupinu.

47. Zlúčenina všeobecného vzorca I, podľa nároku 44 alebo 46, pričom znamená Ar^1 skupinu 4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylovú,

R^3 a R^4 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu metylovú, cyklopropylovú skupinu, atóm fluóru, chlóru, kyanoskupinu, skupinu kyanometylovú alebo acetylovú alebo spolu tvoria propylénovú skupinu,

R^5 , R^6 a R^7 od seba nezávisle skupinu zo súboru (i) alebo (ii), pričom jeden symbol R^5 , R^6 a R^7 musí znamenať atóm vodíka:

(i) R^6 znamená atóm vodíka, metylovú skupinu, hydroxyskupinu, metoxyskupinu, acetylkarbamoyloxyskupinu alebo metoxykarbonyloxyskupinu a

R^5 a R^7 od seba nezávisle atóm vodíka, metylovú skupinu, hydroxyskupinu, skupinu acetylovú, karbamoylovú alebo metoxykarbonyloxyskupinu alebo

(ii) ak aspoň jeden symbol R^3 a R^4 neznamená atóm vodíka, môže R^5 a R^7 vytvárať alkyléndioxyskupinu a R^5 znamenať skupinu zo súboru skupín (i),

R^{45} znamená skupinu acetylovú, propanoylovú, 2-metylpropanoylovú, cyklopropylkarbonylovú, benzoylovú, cyklohexylkarbonylovú, metylovú, 1-hydroxy-1-etylovú, hydroxymetylovú, metoxyacetylovú, fluóracetylovú, karboxyacetylovú, hydroxyacetylovú, oximinoacetylovú alebo skupinu SO_2R^{41} .

48. Zlúčenina všeobecného vzorca I, podľa nároku 44, ktorou je

- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-hydroxyetánimidoyl)-4,6-dimetylfenyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklohexylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylkarbamát,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylmetylkarbonát,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-3-tiofénsulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-3-tiofénsulfónamid,

- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxy-1-metyletyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2,6-diacetyl)-4-metylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-metoxycetyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(2-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tienyl)karbonyl)amino)-3,5-dimetylfenyl)-3-oxopropánová kyselina,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-glykoly-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-metylsulfonyl)fenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((metylamino)sulfonyl)fenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((dimetylamino)sulfonyl)fenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-(((metylsulfonyl)amino)karbonyl)fenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-fluóracetyl)-4,6-dimetylfenyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-hydroxyetánimidoyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,

- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklohexylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(5-metyltienyl))karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylkarbamát,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(5-metyltienyl))karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylmetylkarbonát,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxi-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-5-metyl-3-tiofénsulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-hydroxi-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-5-metyl-3-tiofénsulfónamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxi-1-metyletyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxietyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2,6-diacetyl)-4-metylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-metoxiacetyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(2-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(5-metyltienyl))karbonyl)amino)-3,5-dimetylfenyl)-3-oxopropánová kyselina,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-glykoly-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-metylsulfonyl)fenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((metylamino)sulfonyl)fenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((dimetylamino)sulfonyl)fenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-(((metylsulfonyl)amino)karbonyl)fenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,

- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-fluóracetyl)-4,6-dimetylfenyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(6-acetyl-4-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(4-acetyl-6-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-hydroxyetánimidoyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklohexylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(4-metyltienyl))karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylkarbamát,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(4-metyltienyl))karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylmetylkarbonát,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxo-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-4-metyl-3-tiofénsulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-4-metyl-3-tiofénsulfónamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxy-1-metyletyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,

- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2,6-diacetyl)-4-metylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-metoxiacetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(2-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-(2-(4-metyltienyl))karbonyl)amino)-3,5-dimetylfenyl-3-oxopropánová kyselina,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-glykoly-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-metylsulfonyl)fenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((metylamino)sulfonyl)fenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((dimetylamino)sulfonyl)fenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-(((metylsulfonyl)amino)karbonyl)fenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-fluóracetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(6-acetyl-4-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(4-acetyl-6-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4-metyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-benzoyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-hydroxyetánimidoyl)-4,6-dimetylfenyl-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-propionylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-izobutyryl-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,

- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklohexylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(cyklopropylkarbonyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(4,5-dimetylthienyl))karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylkarbamát,
- 3-(((3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(4,5-dimetylthienyl))karbonyl)amino)-2,4,6-trimetylfenylmetylkarbonát,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-metoxo-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-4,5-dimetyl-3-tiofénsulfónamid,
- N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-(2-(3-hydroxy-2,4,6-trimetylfenyl)acetyl)-4,5-dimetyl-3-tiofénsulfónamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxy-1-metyletyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2,6-diacetyl)-4-metylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-metoxoacetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(2-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-(4,5-dimetylthienyl))karbonyl)amino)-3,5-dimetylfenyl-3-oxopropánová kyselina,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-glykoly-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-metylsulfonyl)fenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((metylamino)sulfonyl)fenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-((dimetylamino)sulfonyl)fenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2,4-dimetyl-6-(((metylsulfonyl)amino)karbonyl)fenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,

- 3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-N-(2-(2-fluóracetyl)-4,6-dimetylfenyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(6-acetyl-4-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(4-acetyl-6-metyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4,5-dimetyl-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-cyklopropyl-2-tiofénkarboxamid,
- 5-acetyl-(N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-kyano-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-(kyanometyl)-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-fluór-2-tiofénkarboxamid,
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-chlór-2-tiofénkarboxamid a
- N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-5-chlór-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofén-2-karboxamid.

49. Sodná soľ zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 48.

50. Zlučieniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 49, ktorou je N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid a N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid.

51. Zlučienina všeobecného vzorca I, podľa nároku 44, ktorou je N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid a N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid.

52. Zlúčenina všeobecného vzorca I, podľa nároku 44 až 47, pričom znamená R^3 a R^4 atóm vodíka alebo metylovú skupinu.

53. Zlúčenina všeobecného vzorca I, podľa nároku 44 až 47, pričom znamená R^3 a R^4 metylovú skupinu.

54. Zlúčenina všeobecného vzorca I, podľa nároku 44 až 47, pričom znamená R^3 metylovú skupinu a R^4 znamená atóm vodíka.

55. Zlúčenina všeobecného vzorca I, podľa nároku 44 až 47, pričom znamená R^4 metylovú skupinu a R^3 znamená atóm vodíka.

56. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek nároku 1 až 43 a farmaceuticky vhodný nosič.

57. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek nároku 44 až 45 a farmaceuticky vhodný nosič.

58. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek nároku 56 až 57 a je formulovaný na orálne podávanie.

59. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek nároku 56 až 57 a je formulovaný na parenterálne podávanie.

60. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek nároku 56 až 57 a je formulovaný ako tableta alebo kapsula.

61. Spôsob prípravy lyofilizovaného prášku, **vyznačujúci sa tým**, že sa mieša soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek nároku 1 až 43 a postačujúce množstvo roztoku obsahujúceho cukor na vytvorenie roztoku, výsledný roztok sa sterilne filtruje, prefiltrovaný roztok sa na výrobu prášku lyofilizuje.

62. Spôsob prípravy lyofilizovaného prášku, **vyznačujúci sa tým**, že sa mieša soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa ktoréhokoľvek nároku 44 až 45 a postačujúce množstvo roztoku obsahujúceho cukor na vytvorenie roztoku, výsledný roztok sa sterilne filtruje, prefiltrovaný roztok sa na výrobu prášku lyofilizuje.

63. Spôsob podľa nároku 61 alebo 62, **vyznačujúci sa tým**, že cukrom je dextróza alebo sorbitol.

64. Lyofilizovaný prášok pripraviteľný spôsobom podľa nároku 61 alebo 62.

65. Prášok podľa nároku 64, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje ako farmaceuticky vhodnú soľ, soľ vápnika, lítia, horčíka, draslíka, hydrogénfosforečnanu sodného, dinátriumfosfátu, sodíka a zinku.

66. Prášok podľa nároku 64, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje ako farmaceuticky vhodnú soľ sodnú soľ.

67. Prášok podľa nároku 64, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje soľ N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamidu.

68. Kombinácia, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje prášok podľa nároku 64 a sterilnú nádobu obsahujúcu jediné dávku alebo niekoľko dávok prášku.

69. Kombinácia, **vyznačujúca sa tým**, že nádobou je ampulka, liekovka alebo injekčná striekačka.

70. Farmaceutický prostriedok formulovaný na podanie jedinej dávky alebo niekoľkých dávok, pripraviteľný zmiešaním jedinej dávky prášku podľa nároku 64 s vodným prostredím.

71. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 70, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje sulfónamidové soli približne 1 až približne 500 mg/ml.

72. Kombinácia, **vyznačujúca sa tým**, že ju tvorí sterilná liekovka obsahujúca farmaceutický prostriedok podľa nároku 70.

73. Kombinácia podľa nároku 72, **vyznačujúca sa tým**, že ju tvorí sterilná liekovka obsahujúca farmaceutický prostriedok na podávanie v jednej dávke.

74. Kombinácia podľa nároku 73, **vyznačujúca sa tým**, že ju tvorí sterilná liekovka obsahujúca sterilnú vodu na injektovanie a sulfónamidovú sodnú soľ v množstve 12,5 mg/ml alebo 25 mg/ml.

75. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 60, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje hmotnostne približne 50 až 100 % zlúčeniny všeobecného vzorca I
približne 0 až 25 % rozpúšťadla alebo spojiva
približne 0 až 10 % rozptylového činidla
približne 0 až 5 % mazadla.

76. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 75, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje ako spojivo mikrokryštalickú celulózu, ako rozpúšťadlo laktózu, ako rozptylové činidlo kroskarmelózu sodnú alebo natriumglykolát škrobu a ako mazadlo stearát horečnatý.

77. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 75, **vyznačujúci sa tým**, že ako účinnú látku obsahuje sodnú soľ N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamidu.

78. Spôsob liečenia chorôb súvisiacich s endotelínom, **vyznačujúci sa tým**, že sa podáva účinné množstvo farmaceutického prostriedku podľa nároku 56 alebo 57

alebo 75 až 77 postačujúceho na zmiernenie jedného alebo niekoľkých príznakov ochorenia.

79. Spôsob liečenia chorôb súvisiacich s endotelínom podľa nároku 78, **vyznačujúci sa tým**, že sa podáva účinné množstvo sodnej soli N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamidu.

80. Spôsob liečenia chorôb súvisiacich s endotelínom podľa nároku 78, **vyznačujúci sa tým**, že sa podáva účinné množstvo sodnej soli N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamidu alebo N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamidu.

81. Spôsob liečenia chorôb súvisiacich s endotelínom ako sú hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenia, astma, pulmonárna hypertenzia, zápalové ochorenia, oftalmologické choroby, menštruačné problémy, pôrodné stavy, rany, gastroenterické choroby, zlyhanie obličiek, imunosupresívami spôsobená obličková vazokonstrikcia, erythropoetínom spôsobená vazokonstrikcia, endotoxický šok, anafylaktický šok a hemoragický šok, podľa nároku 78, **vyznačujúci sa tým**, že sa podáva účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I.

82. Výrobok pozostávajúci z obalového materiálu a zo soli zlúčeniny podľa nároku 1 až 43 vo vnútri obalového materiálu, kde zlúčenina pôsobí ako antagonist a účinkov endotelínu, zmiernujúci symptómy spôsobené poruchou endotelínu alebo inhibujúci väzbu endotelínového peptidu na receptor ET s hodnotou IC_{50} menšou ako približne 10 μ M a obalový materiál je označený vinetou, ktorá udáva, že sol' zlúčeniny sa používa na antagonizovanie účinku endotelínu, na inhibíciu väzby endotelínu na receptor endotelínu alebo na liečenie chorôb sprostredkovaných endotelínom.

83. Výrobok pozostávajúci z obalového materiálu a zo soli zlúčeniny podľa nároku 44 až 45 vo vnútri obalového materiálu, kde zlúčenina pôsobí ako antagonist a účinkov endotelínu, zmiernujúci symptómy spôsobené poruchou endotelínu alebo inhibujúci väzbu endotelínového peptidu na receptor ET s hodnotou IC_{50} menšou ako

približne 10 μM a obalový materiál je označený vinetou, ktorá udáva, že soľ zlúčeniny sa používa na antagonizovanie účinku endotelínu, na inhibíciu väzby endotelínu na receptor endotelínu alebo na liečenie chorôb sprostredkovaných endotelínom.

84. Výrobok podľa nároku 82 alebo 83, **vyznačujúci sa tým**, že soľou je sodná soľ.

85. Výrobok podľa nároku 82 alebo 84, **vyznačujúci sa tým**, že soľou je N-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)-2-[2-metyl-4,5-(metyléndioxy)fenylacetyl]tiofén-3-sulfónamid.

86. Výrobok podľa nároku 83, **vyznačujúci sa tým**, že ako účinnú látku obsahuje N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamid a N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamid alebo ich soľ.

87. Použitie solí podľa nároku 1 až 43 na ošetrovanie porúch súvisiacich s endotelínom.

88. Použitie solí podľa nároku 1 až 43 na formuláciu liečiv na ošetrovanie porúch súvisiacich s endotelínom.

89. Použitie solí podľa nároku 44 až 45 na ošetrovanie porúch súvisiacich s endotelínom.

90. Použitie solí podľa nároku 44 až 45 na formulovanie liečiv na ošetrovanie porúch súvisiacich s endotelínom.

91. Lyofilizovaný prášok podľa nároku 64, **vyznačujúci sa tým**, že zlúčeninou je sodná soľ N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamidu alebo N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamidu.

92. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 75, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje sodnú sol' N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-2-tiofénkarboxamidu alebo N-(2-acetyl-4,6-dimetylfenyl)-3-(((4-chlór-3-metyl-5-izoxazolyl)amino)sulfonyl)-5-metyl-2-tiofénkarboxamidu.

93. Spôsob výroby soli alkalického kovu nehydrokropického sulfónamidu, **vyznačujúci sa tým**, že

- a) sa rozpúšťa sulfónamid v organickom rozpúšťadle,
- b) premýva sa rozpustený voľný sulfónamid nasýteným roztokom soli alkalického kovu,
- c) izoluje sa sol' sulfónamidu s alkalickým kovom.

94. Spôsob podľa nároku 93, **vyznačujúci sa tým**, že rozpúšťadlom je etylacetát.

95. Spôsob podľa nároku 93, **vyznačujúci sa tým**, že alkalickým kovom je sodík, draslík, vápnik alebo horčík.

96. Spôsob podľa nároku 95, **vyznačujúci sa tým**, že alkalickým kovom je sodík.

97. Spôsob podľa nároku 96, **vyznačujúci sa tým**, že nasýteným roztokom soli alkalického kovu je nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného alebo uhličitanu sodného.

98. Spôsob podľa nároku 96, **vyznačujúci sa tým**, že nasýteným roztokom soli alkalického kovu je nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného.

99. Spôsob podľa nároku 93, **vyznačujúci sa tým**, že sa vysuší produkt zo stupňa b), koncentruje sa, kryštalizuje sa z jedného alebo z niekoľkých organických s vodou nemiešateľných rozpúšťadiel a sulfónamidová sol' sa izoluje filtráciou.

100. Spôsob podľa nároku 99, **vyznačujúci sa tým**, že organickými s vodou nemiešateľnými rozpúšťadlami sú dichlórmetán a éter.

101. Spôsob podľa nároku 99, **vyznačujúci sa tým**, že organickými s vodou nemiešateľnými rozpúšťadlami sú dichlórmétán a éter.

102. Spôsob podľa nároku 93, **vyznačujúci sa tým**, že voľným sulfónamidom je 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)-izoxazol, sodná soľ N^2 -(3-kyanometyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu, sodná soľ N^2 -(3-acetyloxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu alebo sodná soľ N^2 -(3-hydroxymetyl-2,4,6-trimetylfenyl)-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu.

103. Spôsob podľa nároku 93, **vyznačujúci sa tým**, že voľným sulfónamidom je 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazol pripraviteľný

a) zmiešaním 5-chlórmetyl-6-metylbenzo[d][1,3]dioxolu a aktivovaného horčička v tetrahydrofuráne na vytvorenie Grignardového činidla

b) pridaním N^2 -metoxy- N^2 -metyl-3-(4-chlór-3-metyl-5-izoxazolylsulfamoyl)-2-tiofénkarboxamidu do reakčnej zmesi,

c) zriedením zmesi zo stupňa b) postupne koncentrovanou anorganickou kyselinou a organickým rozpúšťadlom za vytvorenie vodnej a organickej vrstvy a

d) vysušením organickej vrstvy pri získaní zvyšku, ktorý obsahuje voľnú kyselinu.

104. Soľ alkalického kovu 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu pripraviteľná spôsobom podľa nároku 93.

105. Sodná soľ 4-chlór-3-metyl-5-(2-(2-(6-metylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetyl)-3-tienylsulfónamido)izoxazolu pripraviteľná spôsobom podľa nároku 102.