

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.09.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.09.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99810869**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/IB00/01380**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/23378**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 880

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 409/12 A 61 K 31/445
C 07 D 409/14 A 61 P 25/28
C 07 D 413/12 A 61 P 37/06
C 07 D 405/12 A 61 P 11/06
C 07 D 413/14 A 61 P 35/00
C 07 D 471/04 A 61 P 9/10
C 07 D 495/04
A 61 K 31/496

//(C 07 D 495/04, C 07 D 333:00, C 07 D 221:00)

(71) Přihlašovatel:

APPLIED RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.
V., Curacao, AN;

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

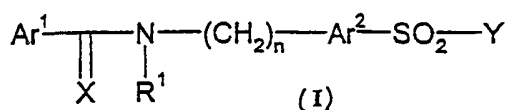
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Sulfonamidové deriváty

(57) Anotace:

Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé obecné symboly mají specifický význam, jsou látky, které mohou modulovat, zejména vyvolávat inhibici JNK a drah JNK a je tedy možno je použít k výrobě farmaceutických prostředků, které rovněž tvoří součást řešení a jsou určeny pro léčení různých chorob nebo poruch, vvolaných abnormální expresí nebo účinností JNK, jako jsou poruchy neuronů, autoimunitní choroby, zhoubné nádory a různá srdeční a cévní onemocnění.



Sulfonamidové deriváty

Oblast techniky

Vynález se týká sulfonamidových derivátů s farmakologickými účinky a také farmaceutických prostředků, které tyto deriváty obsahují. Vynález se zvláště týká sulfonamidových derivátů s modulačním, zvláště inhibičním účinkem na JNK (Jun-kinázu), tyto deriváty jsou použitelné při léčení a/nebo prevenci poruch imunitního systému, jako jsou autoimunitní reakce a také poruch neuronového systému. Součástí vynálezu tvoří také způsoby výroby uvedených derivátů.

Dosavadní stav techniky

Apoptóza je komplexní postup, při němž dochází k deformaci buněčné membrány a buněčných organel v průběhu programovaného uhynutí buňky. V průběhu tohoto postupu buňka aktivuje program, který vede k jejímu vlastnímu uhynutí a systematicky se ničí. Je možno pozorovat následující pochody:

- buněčný povrch se začíná deformovat a vydává signály, vedoucí k fagocytóze. Celá apoptotická buňka se pak rozdělí na fragmenty ve formě vakuol, vázaných na membránu, které rychle podléhají fagocytóze, takže poškození obklopující tkáně je jen minimální,
- buňka se oddělí od sousedních buněk.

Jádro buňky rovněž podléhá charakteristickým morfologickým změnám v průběhu samovolného samozničení buňky,

dochází ke kondenzaci chromatinu a jádro se specificky štěpí na fragmenty DNA.

Uhynutí neuronových buněk hraje důležitou úlohu pro zajištění normálního vývoje nervového systému. Je zřejmé, že uhynutí vyvíjejících se neuronů závisí na rozměru cílového orgánu, který má být inervován. Buňky se nižším počtem synaptických partnerů uhynou snadněji než buňky, které vytvořily mnohočetné synapse. To odráží postup, při němž dochází k vyvážení relativního počtu presynaptických a postsynaptických neuronů při vývoji nervového systému. Přestože se předpokládá, že uhynutí nervových buněk je apoptotické, až v poslední době bylo při sledování vývoje mozku hlodavců prokázáno, že buňky podléhají apoptóze a tato skutečnost byla klasifikována morfologicky i na základě fragmentace DNA. Vzhledem k tomu, že uhynutí buněk v průběhu vývoje zcela zřejmě není patologickým pochodem, uhynutí buněk má určitý pozitivní význam. K uhynutí neuronů dochází apoptózou nebo nekrotickým pochodem po poškození nervů nebo v průběhu neurodegenerativních onemocnění. Klíčovou úlohu v tomto programovaném uhynutí nervových buněk hraje řada okolností a složek. Ze složek, které vedou k apoptóze nervových buněk je nutno uvést zejména členy SAPK/JNK z podskupiny MAP-kináz (MAPK).

MAPK, to znamená proteinové kinázy, aktivované mitogeny, jsou kinázy serinu/threoninu, které jsou aktivovány dvojí fosforylací na zbytcích threoninu a tyrosinu. U buněk savců existují alespoň 3 oddělené, avšak souběžné pochody, které přivádějí informaci, vyvolanou mimobuněčnými podněty, k MAPk. Tyto pochody jsou tvořeny kaskádami kináz, které vedou k

aktivaci ERK, to znamená extracelulárně regulovaných kináz, JNK, to znamená c-Jun N-terminálních kináz a kináz p38/CSBP. Postupy JNK a p38 zahrnují převod extramolekulárních signálů pro stres, kdežto pochody typu ERK jsou primárně zodpovědné za převod mitogenních a diferenciačních signálů k buněčnému jádru. Kaskády SAPK představují podskupinu proteinových kináz, aktivujících mitogeny, tyto kinázy jsou aktivovány různými zevními podněty včetně poškození DNA po ozáření ultrafialovým světlem, TNF-alfa, IL-1beta, působení ceramidu, buněčného stresu a reaktivního kyslíku a jsou různým způsobem specifické. Převod signálu přes MKK4/JNK ze skupiny MKK3/p38 vede k fosforylaci indukovatelných transkripčních faktorů, c-Jun a ATF2, které pak působí jako homodimery nebo heterodimery zahájení transkripce efektorů proti směru transkripce.

Protein c-Jun je protein, který vytváří homodimery a heterodimery, například s c-Fos za vzniku transaktivačního komplexu AP, který je nezbytný pro aktivaci celé řady genů, které se účastní zánětlivé odpovědi, například metaloproteinázy matrice. JNK byly objeveny při zjištění, že různé odlišné podněty, například ultrafialové světlo TNF-alfa stimulují fosforylaci c-Jun na specifickém serinovém zbytku na N-terminálním zakončení proteinu.

V publikaci Xie X. a další, Struktura, 1998, 6, 8, 983-991 se uvádí, že aktivace drah pro převod signálu pro stres je nezbytná pro apoptózu neuronů, která je vyvolána odebráním NGF u PC-12 krysy a u krysího horního krční ganglia sympatiku SCG. Inhibice specifických kináz, zejména MAP kinázy 3, MKK3 a MAP kinázy 4, MKK4 nebo c-Jun, částí

kaskády MKK4 může být dostatečná pro blokování apoptózy, jak je také uvedeno v publikacích Kumagai, Y. a další, Brain Res. Mol. Brain Res., 1999, 67, 1, 10-17 a Yang D. D. a další, Nature, 1997, 389, 6653, 865-870. V průběhu několika hodin deprivace NGF u neuronů SCG dochází k vysoké fosforylaci c-Jun a k vzestupu koncentrace proteinu. Podobně v případě kryších buněk PC-12, jimž byl odebrán NGF, dochází k aktivaci JNK a p38, kdežto současně dochází k inhibici ERK. V souladu s tím jsou myši JNK3 KO odolné proti apoptóze, vyvolané excitací v hipokampu a z tohoto důvodu u nich dochází po excitaci k poměrně slabým epileptickým záchvatům ve srovnání s normálními zvířaty, jak bylo popsáno v publikaci Nature 1997, 389, 865-870. V poslední době se uvádí, že signální dráha JNK se uplatní i při proliferaci buněk a mohla by hrát i důležitou úlohu v případě autoimunitních onemocnění podle publikace Immunity, 1998, 9, 575-585, Current Biology, 1999, 3, 116-125 vzhledem k tomu, že k těmto onemocněním dochází v důsledku aktivace a proliferace T-buněk.

Prekurzorové $CD4^+$ pomocné buňky Th pro T-buňky rozpoznávají specifické komplexy peptidů MHC na buňkách, prezentujících antigen, APC přes receptor T-buněk, komplex TCR. Kromě TCT-zprostředkovaného signálu se vytváří ještě další stimulační signál alespoň částečně vazbou CD28, k jehož expresi dochází na T-buňkách na proteiny B7 APC. Kombinace těchto dvou signálů vyvolává expresi T-buněk.

Po proliferaci po dobu 4 až 5 dnů dochází k diferenciaci prekurzorových $CD4^+$ T-buněk na efektorové buňky Th, které zprostředkují funkci imunitního systému. V průběhu

diferenciace dochází k podstatnému reprogramování exprese genu.

Na bazi odlišné sekrece cytokinu a odlišných imunomodulačních účinků byly definovány dvě podskupiny efektorových buněk Th. Jde o buňky Th1, které produkují IFN γ a LT (TNF-beta), nezbytné pro buněčně zprostředkované zánětlivé reakce. Buňky Th2 vylučují IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 a IL-13, které zprostředkují aktivaci a diferenciaci B-buněk. Tyto buňky hrají ústřední úlohu v odpovědi imunitního systému. Pochod JNK MAP-kinázy lze indukovat v efektorových buňkách Th1, avšak nikoliv v buňkách Th2 po stimulaci antigenem. Mimo to u JNK1 a JNK2-deficientních myši dochází k narušení diferenciace prekurzorových buněk CD4⁺T na efektorové buňky Th1, avšak nikoliv na buňky Th2. Z tohoto důvodu bylo v poslední době uzavřeno, že JNK-kináza hraje důležitou úlohu ve vyvážení imunitní odpovědi, vyvolané efektorovými buňkami Th1 a Th2, a to přes JNK1 a JNK2.

Pokud jde o inhibici JNK-kinázy, popisuje mezinárodní přihláška WO 98/49188 použití lidského polypeptidu, to znamená proteinu 1 (JIP-1), který se dostává do interakce s JNK, je biologickým produktem a byl sledován v případech překonávání poruch, spojených s apoptózou. Přestože již bylo potvrzeno, že některé lidské polypeptidy mají inhibiční účinek na JNK-kinázu, je s jejich použitím spojena celá řada nevýhod:

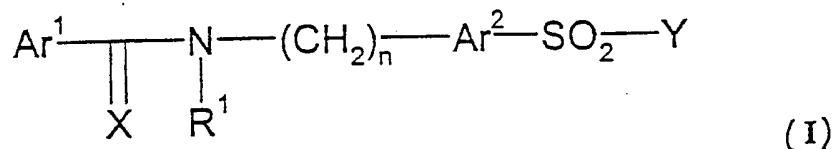
- účinné biopeptidy nebo bioproteiny je možno získat pouze složitou a nákladnou biosyntézou, která způsobuje často příliš vysokou cenu výsledného produktu,

- peptidy nesnadno pronikají membránami a nemusí proniknout mozkomíšní bariéru,
- hlavní nevýhoda použití inhibitorů nebo antagonistů peptidového typu je nízká biologická dostupnost při perorálním podání, která je důsledkem degradace ve střevech, takže produkt je nutno podávat parenterálně,
- inhibitory a antagonistické látky typu peptidů jsou často hostitelem rozeznávány jako cizorodý materiál, jehož je nutno se zbavit, takže vyvolávají autoimunitní reakci.

Vynález si tedy klade za úkol dát k dispozici poměrně malé molekuly, které by byly v podstatě prosté svrchu uvedených nevýhod, k nimž dochází při použití peptidů nebo proteinů, které by však byly vhodné pro léčení celé řady chorob, zejména poruch neuronového nebo autoimunitního systému. Vynález si tedy klade za úkol nalézt chemické látky s poměrně malými molekulami, které by bylo schopné modulovat, s výhodou snižovat nebo vyvolávat inhibici účinku JNK a jejichž podávání by mohlo být pohodlným způsobem pro léčení chorob, zprostředkovaných působením této kinázy. Mimo to si vynález klade za úkol navrhnout způsoby výroby takových chemických látek s poměrně malými molekulami. Tyto chemické látky by mělo být možné zpracovat na novou skupinu farmaceutických prostředků pro léčení uvedených chorob, zejména pro úpravu funkce JNK.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří sulfonamidové deriváty obecného vzorce I



kde

Ar^1 a Ar^2 se nezávisle volí ze substituovaných nebo nesubstituovaných arylových nebo heteroarylových skupin,
 X znamená O nebo S, s výhodou O,
 R^1 znamená atom vodíku nebo C1-C6alkyl nebo tvoří spolu s Ar^1 substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 6-členný nasycený nebo nenasycený kruh,
 n znamená celé číslo 0 až 5, s výhodou 1 až 3 a zvláště 1,
 Y znamená nesubstituovaný nebo substituovaný 4 až 12-členný nasycený cyklický nebo bicyklický alkyl s obsahem alespoň jednoho atomu dusíku, přičemž jeden atom dusíku v tomto kruhu je vázán na sulfonylovou skupinu za vzniku sulfonamidu, za předpokladu, že v případě, že Ar^1 znamená 4-chlorfenyl, X znamená O, R^1 znamená atom vodíku, Ar^2 znamená thienyl a Y znamená piperazinovou skupinu, L^1 má odlišný význam od difenylmethylové, benzo[1,3]dioxol-5-yl-methylové, 4-methoxyfenolové, 2-hydroxyethylové, methylové, 4-chlorfenylmethylové skupiny a v případě, že Y znamená 3-methylpiperazinovou skupinu, má L^1 odlišný význam od 4-chlorfenylmethylové skupiny a v případě, že Y znamená piperazino-3,5-dion, má L^1 odlišný význam od 2-fenylethylové skupiny,
a za dalšího předpokladu, že v případě, že Ar^1 znamená

4-chlorfenyl, X znamená O, L^1 znamená atom vodíku, Ar^2 znamená thienyl a Y znamená piperidinovou skupinu, přičemž L^1 znamená atom vodíku, má L^2 odlišný význam od 2-hydroxyethylové skupiny,

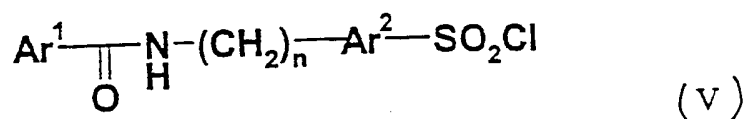
za dalšího předpokladu, že v případě, že Y znamená piperidinovou nebo pyrrolidinovou skupinu, substituovanou v poloze beta dusíkového atomu piperidinové nebo pyrrolidinové skupiny benzo[5,6]cyklopta[1,2b]pyridinovou skupinou nebo benzo[5,6]cyklohept(3,4)en[1,2b]pyridinovou skupinou, Ar^2 znamená thienyl, X znamená atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku a $n = 1$, má Ar^1 odlišný význam od fenylové skupiny,

za dalšího předpokladu, že v případě, že X znamená atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku a $n = 1$, přičemž Y znamená piperazinovou skupinu, není tato piperazinová skupina substituována na atomu dusíku v poloze para skupinou, obsahující benzamidinovou skupinu nebo její chráněnou formu, za dalšího předpokladu, že jsou vyloučeny následující sloučeniny 2-{[2-(benzoylaminomethyl)-thiofen]-5-sulfonyl}-1,2,3,5,6,7-hexahydro-N,N-dipropylcyklopent[f]isoindol-6-amin a N-[[5-[[7-kyano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-yl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-3-yl]sulfonyl]-2-thienyl]methyl]benzamid a jeho hydrochlorid, a konečně za předpokladu, že v případě, že X znamená atom kyslíku a Y znamená 4 až 8-členný nasycený cyklický alkyl obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, pak Y nenese substituent $(C=O)N(R,R')$ v poloze alfa na atomu dusíku sulfonamidové skupiny.

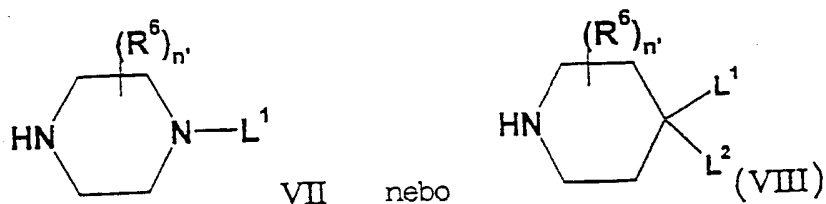
Součástí podstaty vynálezu tvoří také farmaceutický prostředek pro léčení neuronálních poruch a poruch imunitního

systemu, který jako svou účinnou složku obsahuje sulfonamidové deriváty obecného vzorce I ve svrchu uvedeném významu.

Podstatu vynálezu tvoří také způsob výroby sulfonamidových derivátů svrchu uvedeného obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sulfonylchlorid obecného vzorce V

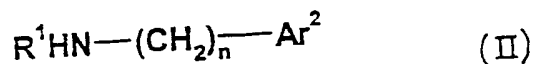


s aminem obecného vzorce VII nebo VIII



kde obecné symboly mají svrchu uvedený význam.

Sulfonylchlorid obecného vzorce V je možno připravit vazbou aminu obecného vzorce II

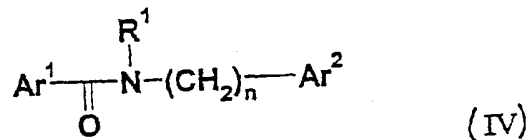


kde Ar^2 a R^1 mají svrchu uvedený význam,
s acylchloridem obecného vzorce III

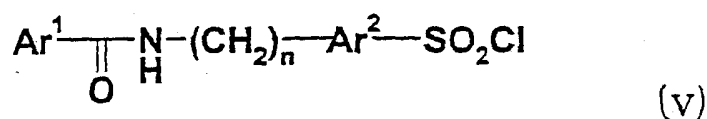


kde Ar^1 má svrchu uvedený význam,

za vzniku amidu obecného vzorce IV



který se pak sulfonuje za vzniku sulfonylchloridu obecného vzorce V



Cl-C6alkyl ve svrchu uvedených vzorcích znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku. Jako příklad těchto skupin je možno uvést methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc.butyl, n-hexyl a podobně.

Aryl znamená nenasycenou aromatickou skupinu s uhlíkovým kruhem o 6 až 14 atomech uhlíku s jediným kruhem, jako fenyl nebo s kondenzovanými kruhy, jako je naftyl. Výhodnou arylovou skupinou je fenyl, naftyl, fenanthrenyl a podobně.

Cl-C6lakylaryl znamená Cl-C6alkylovou skupinu s arylovým substituentem včetně benzylové nebo fenethylové skupiny a podobně.

Heteroaryl znamená monocyklickou heteroaromatickou skupinu nebo bicyklickou nebo tricyklickou heteroaromatickou skupinu s kondenzovanými kruhy. Zvláštním příkladem heteroaromatických skupin může být popřípadě substituovaný pyridyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl,

1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-oxydiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, benzofuryl, [2,3-dihydro]benzofuryl, isobenzofuryl, benzothianyl, benzotriazolyl, isobenzothienyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, benzimidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, chinoliziny, chinazoliny, ftalaziny, chinoxaliny, cinnoliny, naftyridiny, pyrido[3,4-b]pyridyl, pyrido[3,2-b]pyridyl, pyrido[4,3-b]pyridyl, chinolyl, isochinolyl, tetrazolyl, 5,6,7,8-tetrahydrochinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisochinolyl, puriny, pteridiny, karbazolyl, xanthenyl nebo benzochinolyl.

C1-C6alkylheteroaryl znamená C1-C6alkyl s heteroarylovým substituentem, jako je 2-furylmethyl, 2-thienylmethyl, 2-(1H-indol-3-yl)ethyl a podobně.

Alkenyl znamená alkenylové skupiny, s výhodou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku s alespoň 1 nebo 2 nenasycenými dvojnými vazbami. Výhodnými alkenylovými skupinami jsou ethenyl ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), n-2-propenyl (allyl, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) a podobně.

Alkynyl znamená alkynylové skupiny, s výhodou obsahující 2 až 6 atomů uhlíku s alespoň 1 nebo 2 nenasycenými trojnými vazbami. Výhodnými alkynylovými skupinami jsou ethynyl ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propargyl ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) a podobně.

Acyl znamená skupinu obecného vzorce $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, kde R znamená C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl, C1-C6alkylaryl nebo C1-C6alkylheteroaryl.

Acyloxyskupina znamená skupinu obecného vzorce $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, kde R znamená C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl, C1-C6alkylaryl nebo C1-C6alkylheteroaryl.

Alkoxyskupina znamená skupinu $-\text{O}-\text{R}$, kde R znamená C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl, C1-C6alkylaryl nebo C1-C6alkylheteroaryl. Výhodnou alkoxyskupinou je zvláště methoxyskupina, ethoxyskupina, fenoxyskupina a podobně.

Alkoxykarbonyl znamená skupinu obecného vzorce $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, kde R znamená C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl, C1-C6alkylaryl nebo C1-C6alkylheteroaryl.

Aminokarbonyl znamená skupinu obecného vzorce $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$, kde R a R' nezávisle znamenají atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl, C1-C6alkylaryl nebo C1-C6alkylheteroaryl.

Acylaminoskupina je skupina obecného vzorce $-\text{NR}(\text{CO})\text{R}'$, kde R a R' nezávisle znamenají atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl, C1-C6alkylaryl nebo C1-C6alkylheteroaryl.

Atom halogenu znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Sulfonyl znamená skupinu $-\text{SO}_2-\text{R}$, kde R znamená atom vodíku, aryl, heteroaryl, C1-C6alkyl nebo C1-C6alkyl, substituovaný halogeny, například skupinu $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$, dále R znamená C1-C6alkylaryl nebo C1-C6alkylheteroaryl.

Sulfoxyskupina je skupina obecného vzorce $-\text{S}(\text{O})-\text{R}$, kde R se volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkyl,

substituovaný halogeny, jako $-\text{SO}-\text{CF}_3$, aryl, heteroaryl, C1-C6alkylaryl nebo C1-C6alkylheteroaryl.

Thioalkoxyskupina znamená skupinu $-\text{S}-\text{R}$, kde R znamená C1-C6alkyl, aryl, heteroaryl, C1-C6alkylaryl nebo C1-C6alkylheteroaryl. Výhodnou thioalkoxyskupinou je thiomethoxyskupina, thioethoxyskupina a podobně.

Pokud není uvedeno jinak při definici jednotlivých substituentů, mohou být svrchu uvedené skupiny, jako alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl a podobně popřípadě substituovány 1 až 5 substituenty, které se volí ze skupiny C1-C6alkyl, C1-C6alkylaryl, C1-C6alkylheteroaryl, C2-C6alkenyl, C2-C6alkynyl, primární, sekundární nebo terciární aminoskupina nebo kvarterní amoniová skupina, acyl, acyloxyskupina, acylaminoskupina, aminokarbonyl, alkoxykarbonyl, aryl, heteroaryl, karboxyskupina, kyanoskupina, atom halogenu, hydroxyskupina, merkaptoskupina, nitroskupina, sulfoxyskupina, sulfonyl, alkoxyskupina, thioalkoxyskupina, trihalogenmethyl a podobně.

Tato substituce může také zahrnovat situace, v nichž substituenty na sousedních atomech uzavřou kruh, takže vznikají laktamy, laktony, cyklické anhydridy, ale také acetaly, thioacetaly nebo aminaly, vytvořené uzavřením kruhu například ve snaze získat ochrannou skupinu.

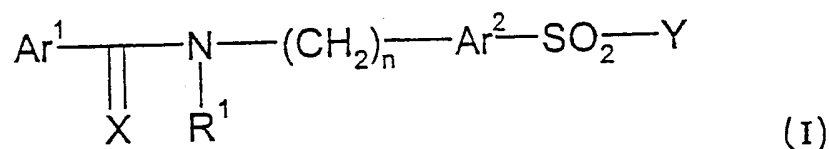
Farmaceuticky přijatelné soli nebo komplexy jsou soli nebo komplexy svrchu uvedených sloučenin obecného vzorce I, které si zachovávají svou požadovanou biologickou účinnost. Jako příklady takových solí je možno uvést adiční soli

s kyselinami, vytvořené s anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, dusičnou a podobně, a také soli vytvořené s organickými kyselinami, například s kyselinou octovou, šťavelovou, vinnou, jantarovou, jablečnou, fumarovou, maleinovou, askorbovou, benzoovou, tříslovou, pamoovou, alginovou, polyglutamovou, naftalensulfonovou, naftalendisulfonovou nebo polygalakturonovou. Uvedené látky je také možno podávat ve formě farmaceuticky přijatelných kvarterních solí, které jsou obecně známé, specificky jde o kvarterní amoniové soli obecného vzorce $-NR, R', R''^+ Z^-$, kde R, R' a R'' nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl nebo benzyl a Z znamená ion s opačným nábojem, jako zbytek chloridu, bromidu, jodidu, -O-alkyl, zbytek toluensulfonátu, methylsulfonátu, sulfonátu, fosfátu nebo karboxylátu, jako benzoátu, sukcinátu, acetátu, glykolátu, maleátu, malátu, fumarátu, citrátu, tartrátu, askorbátu, cinnamátu, mandlátu nebo difenylacetátu.

Farmaceuticky účinným derivátem je jakákoliv sloučenina, která může po podání přímo nebo nepřímo uvolnit účinnou látku svrchu uvedeného vzorce.

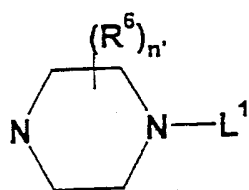
Přebytek enantiomeru, ee, se týká produktů, získaných v podstatě enantiomerní syntézou nebo syntézou, která zahrnuje enancioselektivní stupeň, přičemž se získá jeden z enantiomerů alespoň v množství 52 % ee. Jinak se obvykle získávají racemické produkty, které rovněž mají popsanou účinnost jako inhibitory JunK2 a/nebo 3.

Neočekávaně bylo zjištěno, že sulfonamidové deriváty obecného vzorce I jsou vhodnými farmaceuticky účinnými látkami v tom smyslu, že účinně modulují, zvláště vyvolávají inhibici účinku JNK, zvláště JNK2 a/nebo 3.

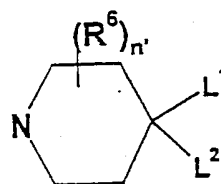


Vhodnými farmaceuticky účinnými látkami obecného vzorce I jsou zvláště ty sloučeniny, v nichž Ar^1 a Ar^2 nezávisle znamenají substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo heteroaryl, X znamená O nebo S, s výhodou O, R^1 znamená atom vodíku nebo C1-C6alkyl, s výhodou atom vodíku nebo tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 6-členný nasycený nebo nenasyčený kruh s Ar^1 , n je celé číslo 0 až 5, s výhodou 1 až 3 a zvláště 1, Y znamená nesubstituovaný nebo substituovaný 4 až 12-členný nasycený cyklický nebo bicyklický alkyl, obsahující alespoň jeden atom dusíku, přičemž tento atom dusíku v kruhu je vázán na sulfonylovou skupinu vzorce I za vzniku sulfonamidu.

Ve výhodném provedení vynálezu znamená Y piperidinovou nebo piperazinovou skupinu obecného vzorce



nebo

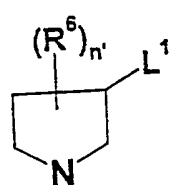


V těchto piperidinových nebo piperazinových skupinách se L^1 a L^2 nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkinyl, substituovaný nebo nesubstituovaný cyklický C4-C8alkyl, popřípadě obsahující 1 až 3 heteroatomy a popřípadě kondenzovaný s arylovou nebo heteroarylovou skupinou nebo se L^1 a L^2 nezávisle volí ze skupiny substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl, arylC1-C6alkyl, heteroarylC1-C6alkyl, $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^{3'}R^3$, $-NR^{3'}R^3$, $-NR^{3'}C(O)R^3$, $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$, $-(SO)R^3$, $-(SO_2)R^3$, $-NSO_2R^3$, $-SO_2NR^{3'}R^3$.

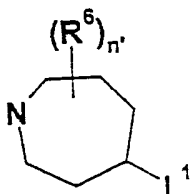
Substituenty R^3 a $R^{3'}$ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný arylC1-C6alkyl nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroarylC1-C6alkyl.

R^6 se volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaná nebo nesubstituovaná C1-C6alkoxyskupina, OH, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, sulfonyl, oxoskupina $=O$, sulfoxyskupina, acyloxyskupina nebo thioalkoxyskupina a n'znamená celé číslo 0 až 4, s výhodou 1 nebo 2.

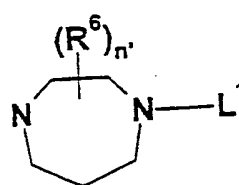
Podle dalšího výhodného provedení vynálezu znamená Y zbytek pyrrolidinu, azepanu nebo 1,4-diazepanu obecného vzorce



nebo



nebo



V uvedených skupinách se L^1 volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkinyl, substituovaný nebo nesubstituovaný cyklický C4-C8alkyl, popřípadě obsahující 1 až 3 heteroatomy a popřípadě kondenzovaný s arýlovou nebo heteroarýlovou skupinou nebo se L^1 a L^2 nezávisle volí ze skupiny substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroarýl, arylC1-C6alkyl, heteroarýlC1-C6alkyl, $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^{3'}R^3$, $-NR^{3'}R^3$, $-NR^{3'}C(O)R^3$, $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$, $-(SO)R^3$, $-(SO_2)R^3$, $-NSO_2R^3$, $-SO_2NR^{3'}R^3$.

Substituenty R^3 a $R^{3'}$ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroarýl, substituovaný nebo nesubstituovaný arylC1-C6alkyl nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroarýlC1-C6alkyl.

R^6 se volí ze skupiny atom vodíku, substitouvaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaná nebo nesubstituovaná C1-C6alkoxyskupina, OH, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, sulfonyl, oxoskupina =O, sulfoxyskupina, acyloxyskupina nebo thioalkoxyskupina a n znamená celé číslo 0 až 4, s výhodou 0.

Nejvýhodnějšími azepanovými nebo 1,4-diazepanovými skupinami jsou ty skupiny, v nichž L^1 znamená skupinu $NR^{3'}R^3$, kde R^3 znamená atom vodíku a $R^{3'}$ znamená C1-C12alkyl, s výhodou C4-C6alkyl, popřípadě substituovaný cykloalkylovou, arylovou nebo heteroarylovou skupinou.

Všechny svrchu uvedené arylové nebo heteroarylové skupiny jsou popřípadě substituovány alespoň jedním zbytkem ze skupiny substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, jako trihalogenmethyl, substituovaná nebo nesubstituovaná C1-C6alkoxyskupina, acyloxyskupina, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkinyl, aminoskupina, acylaminoskupina, aminokarbonyl, C1-C6alkoxykarbonyl, aryl, karboxyskupina, kyanoskupina, atom halogenu, hydroxyskupina, nitroskupina, sulfonyl, sulfoxyskupina nebo C1-C6thioalkoxyskupina.

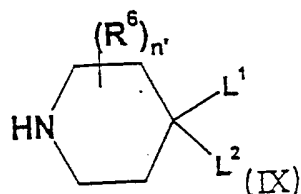
L^1 a L^2 mohou také společně tvořit 4 až 8-člennou nasycenou nebo nenasyčenou cyklickou alkylovou nebo heteroalkylovou skupinu, může jít například o zbytek triazolinu, tetrazolinu, oxazolinu, isoxazolinu, oxazolu nebo isoxazolu. Ve výhodném provedení tvoří L^1 a L^2 spolu 5 až 6-členný nasycený cyklický alkyl obsahující 2 až 3 atomy dusíku.

Vynález zahrnuje také geometrické isomery, opticky aktivní formy, enantiomery, diastereomery sloučenin obecného vzorce I i jejich racemáty a také farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky účinné deriváty těchto látek.

Výhodnými substituenty Ar^1 a Ar^2 ve vzorci I jsou substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny fenyl, thienyl, furanyl, pyridyl, popřípadě substituované substituenty ze skupiny substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, jako trihalogenmethyl, substituovaná nebo nesubstituovaná C1-C6alkoxyskupina, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkinyl, aminoskupina, acylaminoskupina, aminokarbonyl, C1-C6alkoxykarbonyl, aryl, karboxyskupina, cyanoskupina, atom halogenu, hydroxyskupina, nitroskupina, sulfonyl, sulfoxyskupina, acyloxyskupina, C1-C6thioalkoxyskupina. Nejvýhodnějším významem pro Ar^1 je substituovaný fenyl, například 4-chlorfenyl, nitrofenyl, hydroxyfenyl, alkoxyfenyl, pyridyl, 3,4-dihydroxyfenyl, thioxodihydropyridin nebo jeho tautomery, a také pyrazol, nejvýhodnějším významem pro Ar^2 je nesubstituovaný nebo substituovaný thienyl nebo furanyl.

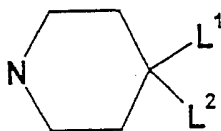
V případě, že Ar^1 znamená 4-chlorfenyl, nitrofenyl, hydroxyfenyl, alkoxyfenyl, pyridyl, 3,4-dihydroxyfenyl, thioxodihydropyridin nebo jeho tautomer, nebo pyrazol, znamená X s výhodou atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku, $n = 1$ a Ar^2 znamená thienyl nebo furanyl.

Zvláště výhodné provedení vynálezu se vztahuje na ty sulfonamidové deriváty, v nichž Y znamená substituovaný nebo nesubstituovaný piperidinový zbytek obecného vzorce



kde R^6 , n' , L^1 a L^2 mají svrchu uvedený význam.

Ve velmi výhodném provedení se vynález týká sulfonamidových derivátů obecného vzorce I, kde Ar^1 znamená 4-chlorfenyl, X znamená atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku, $n = 1$, Ar^2 znamená thienyl a Y znamená skupinu



kde L^2 znamená atom vodíku a L^1 znamená 5-člennou cyklickou skupinu obsahující 3 heteroatomy, s výhodou jde o triazolový kruh, s výhodou kondenzovaný se substituovanou nebo nesubstituovanou arylovou skupinou, například benzotriazol, nebo L^2 znamená $-C(O)-R^3$ nebo $-NHR^3$.

Arylové nebo heteroarylové skupiny jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, hydroxyskupina, nitroskupina, sulfonyl, například trifluormethylsulfonyl.

Jako specifické příklady sulfonamidových derivátů obecného vzorce I je možno uvést následující sloučeniny:

4-chloro-N-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-thiofen-2-yl-methyl]-benzamid,
 4-Chloro-N-{5-[4-(3-Trifluoromethanesulfonyl-fenylamino)-piperidin-1-sulfonyl]-thiofen-2-ylmethyl}-benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-{[5-({4-[4-(trifluoromethyl)fenyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-{2-nitrofenyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-{4-nitrofenyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(4-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(2-morfolin-4-yl-2-oxoethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(2-thien-2-ylethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(3,5-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,

4-chloro-N-[(5-{[4-(cyklohexylmethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-({5-[(4-benzylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-fenylethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-fluorobenzyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-kyanofenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-({5-([4-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)fenyl]piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-piperidin-1-ylpropyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-({5-[(4-{4-chloro-2-nitrofenyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-({5-[(4-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
N-({5-[(4-benzoylpiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}-thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-({5-[(4-benzylpiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-({5-[(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,

4-chloro-N-([5-([4-[2-(methylanilino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[hydroxy(difenyl)methyl]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(3-kyanopyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[5-nitropyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 methyl 5-{4-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-7-(trifluoromethyl)thieno[3,2-b]pyridin-3-karboxylát,
 ethyl 2-{4-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-5-kyano-6-methylnikotinát,
 4-chloro-N-([5-([4-[5-kyano-4,6-bis(dimethylamino)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)-sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[6-methyl-2-(trifluoromethyl)chinolin-4-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 terc.butyl 4-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-karboxylát,
 kyselina 2-{4-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-karboxylová,
 kyselina 7-{4-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-

-yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naftyridin-3-karboxylová,
kyselina 7-{4-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)karbonyl]piperazin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]piperazin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)-methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3,4,5-trimethoxyfenyl)piperazin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)-methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(4-terc.butylbenzyl)piperazin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chloro-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-fluorofenyl)piperazin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(5-kyanopyridin-2-yl)piperazin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
terc.butyl 1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-ylkarbamát
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-fenylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-(piperidin-1-ylsulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(1-naftyl)piperazin-1-yl}sulfonyl}thien-

-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3,4-dichlorofenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[3-(trifluoromethyl)fenyl]piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-{[5-({3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)fenyl]piperidin-1-yl]sulfonyl}-thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-[(5-{[(1R,4R)-5-benzyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
N-[(5-{[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-chlorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}-thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-(4-chlorofenyl)-2-(5-{[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)acetamid,
4-chloro-N-({5-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-{[4-(4-acetylfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chloro-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3,5-dichloropyridin-4-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-({5-[4-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-chloro-benzamid,
N-{[5-({4-[2-terc.butyl-1H-indol-5-yl]amino]piperidin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid,

4-chloro-N-([5-([4-([fenylacetyl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl]-methyl)benzamid,
4-chloro-N-([5-([4-(tetrahydrofuran-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-([5-([4-(6-chloropyridin-2-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-([5-([4-(4-chlorofenyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-([5-([4-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-([5-([4-(4-chlorobenzoyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-([5-([4-fenoxypiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-([5-([4-[benzyl(methyl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-([5-([4-[3-(2,4-dichlorofenyl)-1H-pyrazol-5-yl]piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl)benzamid,
4-chloro-N-([5-([4-(5-thien-2-yl-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-([5-([4-(2,3,4,5,6-pentamethylbenzoyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-([5-([4-(fenylacetyl)-1,4-diazepan-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-([5-([4-[5-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-yl]piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-([5-([4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-([5-([4-(3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-([5-([4-(2-fenylethyl)piperidin-1-

-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-heptylpiperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-
 -yl)methyl)benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-octylpiperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-
 -yl)methyl)benzamid,
 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 2-(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)-N-(4-chlorofenyl)acetamid,
 kyselina 2-{1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-2H-1,2,3-benzotriazole-5-
 -karboxylová,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(5-chloro-1H-1,2,3-benzotriazol-1-
 -yl)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 methyl 1-{1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-5-
 -karboxylát,
 methyl 1-{1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-6-
 -karboxylát,
 methyl 2-{1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-2H-1,2,3-benzotriazole-5-
 -karboxylát,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(6-chloro-1H-1,2,3-benzotriazol-1-
 -yl)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-[(5-({4-[5-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-
 -benzotriazol-1-yl]piperidin-1-yl}-sulfonyl)thien-2-
 -yl)methyl]benzamid,
 N-[(5-{[4-(7-aza-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 kyselina 1-{1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-

-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-5-
 -karboxylová,
 kyselina 1-{1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-6-
 -karboxylová,
 N-[(5-{[4-(2-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(9H-purin-9-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 N-[(5-{[4-(6-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-({5-[4-(6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-chloro-N-({5-[4-(5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 N-[(5-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-([5-({4-[3-propylanilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid,
 4-chloro-N-([5-({4-[3-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-chloro-N-([5-({4-[3-(dimethylamino)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-chloro-N-([5-({4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-chloro-N-({5-[4-(3-nitroanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,

3-({1-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl)thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[2-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[2-nitro-4-
 -[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(4-chloroanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[4-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl]-methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[4-
 -[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[2-nitroanilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 N-([5-([4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-
 -1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 N-([5-([4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-
 -yl)methyl]-3-nitro-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(3-chloroanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 N-([5-([4-[3-[amino(imino)methyl]anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[3-[(2-

-hydroxyethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-
-2-yl)methyl)benzamid,
N-[(5-{[4-(2-aminoanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-
-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-hydroxyanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-hydroxyanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-
-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-toluidino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-
-yl)amino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(3-terc.butylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-
-2-yl)methyl]-4-chloro-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzothien-5-
-yl)amino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-
-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-nitropyridin-2-yl)amino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(3-aminopyridin-2-yl)amino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,

N-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chloro-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(morfolin-4-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}piperidin-1-yl]sulfonyl]-thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(3-[(butylamino)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-ethylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(chinolin-5-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(chinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-Chloro-N-[(5-{[4-(3-propylfencxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-[(2E)-3-fenylprop-2-enoyl]piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-nitrobenzoyl)piperazin-1-

-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid,
N-({5-[(4-benzoylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-
-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-({5-({4-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-[4-(dimethylamino)benzoyl]piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-(2-fluorobenzoyl)piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-(2,6-difluorobenzoyl)piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-(3-fluorobenzoyl)piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-(2-naftoyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-
-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-(1-naftoyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-
-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-(2-nitrobenzoyl)piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-(pyridin-3-ylkarbonyl)piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
N-({5-({4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ylkarbonyl)piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-({5-({4-(2,4-difluorobenzoyl)piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-(2,4,6-trifluorobenzoyl)piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-(2,6-dichlorobenzoyl)piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-({5-({4-heptanoylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-
-yl)methyl}benzamid,

4-chloro-N-[(5-{[4-(chinolin-8-ylsulfonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-(3-
-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-(3-
-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-nitro-benzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-(3-
-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-nitro-benzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
3-nitro-N-[(5-{[4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-nitro-N-[(5-{[4-(3-(trifluoromethyl)anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)-methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(3-(dimethylamino)anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
3-nitro-N-[(5-{[4-(3-(methylsulfonyl)anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)-methyl]benzamid,

3-nitro-N-([5-([4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl)benzamid,
N-([5-([4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-nitrobenzamid,
N-([5-([4-[3-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-nitrobenzamid,
3-nitro-N-([5-([4-[3-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
3-nitro-N-([5-([4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid,
3-nitro-N-([5-([4-[2-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl)benzamid,
3-nitro-N-([5-([4-[2-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-([5-([4-(4-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-nitro-benzamid,
3-nitro-N-([5-([4-[4-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl)benzamid,
3-nitro-N-([5-([4-[4-(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-([5-([4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-nitrobenzamid,
N-([5-([4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-nitro-benzamid,
N-([5-([4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-4-nitro-benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-[3-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl)benzamid,

N-([5-([4-[3-(dimethylamino)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
4-nitro-N-([5-([4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-([5-([4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
3-([1-([5-([4-nitrobenzoyl]amino)methyl]thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl]amino)-benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-[3-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-[2-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]-methyl]benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-[2-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-([5-([4-(4-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitro-benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-[4-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]-methyl]benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-[4-
-([trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-([5-([4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
N-([5-([4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,

N-({5-[(4-{3-[amino(imino)methyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-nitrobenzamid,
 N-({5-[(4-{3-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl}-3-nitrobenzamid,
 N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-nitrobenzamid,
 N-({5-[(4-{3-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-nitrobenzamid,
 N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-nitrobenzamid,
 N-({5-[(4-{3-[amino(imino)methyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-nitrobenzamid,
 3-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 3-nitro-N-[(5-{[4-({3-nitropyridin-2-yl)amino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl]benzamid,
 N-({5-[(4-[(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzothien-5-yl)amino]piperidin-1-yl)-sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-nitrobenzamid,
 N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl]thien-2-yl)-methyl]-3-nitrobenzamid,
 3-nitro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 3-nitro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 N-[(5-{[4-(3-terc.butylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitro-benzamid,

3-nitro-N-([5-([4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
3-nitro-N-([5-([4-(2-fenylethyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-([5-([4-([3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
N-([5-([4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
N-([5-([4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitro-benzamid,
3-nitro-N-([5-([4-[3-(morfolin-4-yl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
3-nitro-N-([5-([4-(3-propylfenoxy)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-([5-([4-([3-aminopyridin-2-yl]amino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
4-nitro-N-([5-([4-([3-nitropyridin-2-yl]amino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl]benzamid,
N-([5-([4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl]-4-nitrobenzamid,
4-nitro-N-([5-([4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-([5-([4-(3-terc.butylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitro-benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidin-1-

-yl)sulfonyl)thien-2-yl]-methyl}benzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-(2-fenylethyl)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-{[4-{[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-
-yl]amino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl]-4-
-nitrobenzamid,
N-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-
-yl)methyl]-4-nitro-benzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-[3-(morfolin-4-
-yl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-
-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-{[4-(2-aminoanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-
-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
3-nitro-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-[(5-{[4-{[3-aminopyridin-2-yl]amino}piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
N-[(5-{[4-(2-nitro-4-
-[trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
3-nitro-N-[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-nitro-N-[(5-{[4-{[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-
-yl]amino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-
-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-{[4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
N-[(5-{[4-{[3-(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,

N-[(5-{[4-(3-ethylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
3-nitro-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-(3-propylfenoxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
2-Hydroxy-N-({5-[4-(3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-2-hydroxybenzamid,
N-[(5-{[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
3-methoxy-N-[(5-{[4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-methoxy-N-({5-({4-[3-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-({5-({4-[3-(dimethylamino)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-3-methoxybenzamid,
3-methoxy-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-methoxy-N-({5-({4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl)benzamid,
3-methoxy-N-({5-({4-[3-(methylsulfanyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl)benzamid,

N-([5-([4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxybenzamid,
 N-([5-([4-[3-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxybenzamid,
 3-methoxy-N-([5-([4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid,
 N-([5-([4-[3-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxy-benzamid,
 3-methoxy-N-([5-([4-[2-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 N-([5-([4-[2-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxy-benzamid,
 N-([5-([4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxybenzamid,
 N-([5-([4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxybenzamid,
 N-([5-([4-[3-chloroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxy-benzamid,
 N-([5-([4-[4-chloroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxy-benzamid,
 3-methoxy-N-([5-([4-[4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl)benzamid,
 N-([5-([4-[3-[amino(imino)methyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxybenzamid,
 N-([5-([4-[3-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl)-3-methoxybenzamid,
 3-methoxy-N-([5-([4-[3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl)benzamid,
 N-([5-([4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-

-3-methoxybenzamid,
 3-methoxy-N-({5-[(4-{3-
 -[(trifluoromethyl)sulfanyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-
 -thien-2-yl)methyl}benzamid,
 N-[(5-{[4-(4-hydroxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-
 -yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
 3-nitro-N-({5-[(4-{3-
 -[(trifluoromethyl)sulfanyl]anilino}piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-nitro-N-({5-[(4-{3-
 -[(trifluoromethyl)sulfanyl]anilino}piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 N-[(5-{[4-(2-hydroxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-
 -yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
 3-methoxy-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 N-[(5-{[4-[(3-aminopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
 N-[(5-{[4-[(3-nitropyridin-2-yl)amino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
 N-[(5-{[4-[(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzothien-5-
 -yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl]-3-
 -methoxybenzamid,
 N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl]-3-methoxybenzamid,
 3-methoxy-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 3-methoxy-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 N-[(5-{[4-(3-terc.butylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-
 -2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,

N-({5-[(4-{[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl}-3-methoxybenzamid,
3-methoxy-N-([5-({4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-([5-({4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
3-methoxy-N-([5-({4-(3-propylfenoxy)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-methoxy-N-([5-({4-[3-(morfolin-4-yl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
3-methoxy-N-([5-({4-(2-fenylethyl)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-([5-({4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
3-methoxy-N-([5-({4-(3-fenylpropyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-methoxy-N-({5-[(4-{[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-([5-({4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-({5-[(4-{3-[(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-methoxybenzamid,
N-([5-({4-(3-ethylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
3-methoxy-N-([5-({4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)piperidin-1-yl}-sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-([5-({4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-5-nitro-1H-pyrazole-3-

-karboxamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-
-karboxamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridin-
-3-karboxamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3,4-dihydroxybenzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-pyridin-2-karboxamid,
N-[(5-{[4-(hexyloxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-[(5-{[4-(heptanoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)-methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-(dimethylamino)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)-methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)-methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)-methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)methyl]-4-chlorobenzamid,

methyl 3-({1-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl)-2-
 -furyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)benzoát,
 3-({1-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl)-2-
 -furyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)-benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-(3-nitroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-
 -2-furyl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-[(5-[(4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[2-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]-2-furyl]-methyl}benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-(2-nitroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-
 -2-furyl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-[(5-[(4-(4-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-
 -2-furyl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[4-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]-2-furyl]-methyl}benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-[4-
 -[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-
 -2-furyl)methyl}benzamid,
 N-([5-([4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-
 -2-furyl)methyl}-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-
 -1-yl)sulfonyl]-2-furyl]-methyl}benzamid,
 N-({5-[(4-[3-[amino(imino)methyl]anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl}-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-[3-
 -[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-
 -2-furyl)methyl}benzamid,
 N-([5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl)-4-
 -chlorobenzamid,
 4-nitro-N-({5-[(4-[3-

-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]2-furyl)methyl)benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(3-{3-
 -[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}pyrrolidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-{3-
 -[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}azepan-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid.

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou
 sloučeniny z následující skupiny:

4-chloro-N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(fenylacetyl)-1,4-diazepan-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-
 -4-chlorobenzamid,
 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 N-[(5-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-[3-propylanilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(4-chloroanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-{3-[(2-
 -hydroxyethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-
 -2-yl)methyl)benzamid,
 N-({5-[(4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(1-naftoyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-

-2-yl)methyl]benzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
methyl 3-{[1-({5-[(4-nitrobenzoyl)amino)methyl]thien-2-yl}sulfonyl)piperidin-4-yl]amino}benzoate
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-2-hydroxybenzamid,
N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxy-benzamid.

Vynález se zvláště týká použití sulfonamidových derivátů obecného vzorce I pro výrobu farmaceutických prostředků pro modulaci, zvláště snížení účinnosti až inhibici funkce JNK a tím i poruch, spojených s účinností těchto látek, zejména neuronových poruch a/nebo poruch imunitního systému. Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků s obsahem uvedených sulfonamidových derivátů obecného vzorce I. S výhodou se projevuje účinnost těchto prostředků v oblasti JNK, zvláště JNK1 a/nebo 2 a/nebo JNK3.

Jak již bylo svrchu uvedeno, jsou sloučeniny obecného vzorce I vhodné pro použití k léčebným účelům. Několik málo sloučenin, spadajících do svrchu uvedeného obecného vzorce I již je známo, přičemž devět z nich nemá žádnou biologickou ani léčebnou účinnost, pokud bylo až do této doby popsáno. Nové sloučeniny podle vynálezu a několik málo známých sloučenin je vhodných pro léčení poruch autoimunitního systému a neuronového systému u savců, zejména u člověka. Sloučeniny obecného vzorce I jako takové nebo ve formě farmaceutického prostředku je možno použít pro modulaci pochodů, spojených s JNK, zvláště k léčení a prevenci poruch,

spojených s abnormální expresí nebo účinností JNK, zvláště JNK2 a 3. Tato modulace s výhodou zahrnuje inhibici působení JNK, zvláště JNK2 a/nebo 3. Tato abnormální exprese nebo účinnost JNK může být vyvolána nejrozličnějšími podněty, jako jsou například stres, septický šok, oxidativní stres nebo působení cytokinů a může vést k neřízené apoptóze nebo k autoimunitním onemocněním. Z tohoto důvodu je možno sloučeniny obecného vzorce I užít k modulaci uvedených funkcí a signálních pochodů. Může jít o aktivaci, obvykle však jde o snížení nebo inhibici uvedených funkcí JNK, zejména v případě JNK1 a/nebo 2 a/nebo JNK3. Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I je možno použít jako takové nebo v kombinaci s dalšími látkami s podobným účinkem, například s dalšími modulatory funkce JNK.

Specificky je tedy možno sulfonamidové deriváty obecného vzorce I použít k léčení nebo prevenci onemocnění imunitního nebo nervového systému v případě patologických stavů, u nichž může hrát inhibice JNK 2 nebo JNK 3 rozhodující úlohu. Jde například o epilepsii, neurodegenerativní choroby včetně Alzheimerovy choroby, Huntingtonovy choroby, Parkinsonovy choroby, onemocnění sítnice, poranění míchy, úrazy hlavy, autoimunitní onemocnění včetně roztroušené sklerózy, o zánětlivá onemocnění tračníku, IBD, revmatoidní arthritida, asthma, septický šok, odmítnutí transplantátu, zhoubné nádory včetně nádorů mléčné žlázy, kolorektálních nádorů, pankreatických nádorů a kardiovaskulárních onemocnění jako je mrtvice, mozková ischemie, arterioskleróza, infarkt myokardu nebo poškození myokardu po reperfusi.

Sloučeniny podle vynálezu mají zcela neočekávaně dobrou účinnost jako inhibitory JNK2 a 3. Podle výhodného provedení jsou sloučeniny podle vynálezu v podstatě neúčinné v případě dvou dalších enzymů, které mohou modulovat apoptózu, jde o enzymy p38 a/nebo ERK2, které patří do téže skupiny jako JNK3 a 3. Sloučeniny podle vynálezu tedy poskytují možnost selektivní modulace účinku JNK a zvláště možnost léčení poruch, spojených s JNK, přičemž jsou v podstatě neúčinné v případě p38 a ERK2, takže jde o selektivní inhibitory. Tato skutečnost je velmi významná vzhledem k tomu, že uvedené enzymy jsou příčinou zcela odlišných poruch, takže léčení určité poruchy vyžaduje použití odpovídajícího selektivního léčiva. Je nutno zdůraznit, že až dosud nebyly známy sulfonamidové deriváty, které jsou poměrně malými molekulami, jako látky, které by mohly být účinné jako inhibitory kinázy JNK a drah, které účinnost tohoto enzymu ovládají.

Vynález se zejména týká nových sulfonamidových derivátů obecného vzorce I, to znamená těch sulfonamidových derivátů, které dosud nebyly popsány. Společností CEREP bylo již popsáno celkem 9 sloučenin tohoto typu, u nichž se však neuvádí žádná možnost léčebného použití.

Obecně je možno uvést, že látky obecného vzorce I, popsané společností CEREP, jsou ty sloučeniny, v nichž Ar^1 znamená 4-chorfenyl, X znamená atom kyslíku a R^1 znamená atom vodíku, Ar^2 znamená thienylovou skupinu a Y znamená piperazionovou skupinu, 3-methylpiperazinovou skupinu, piperazino-3,5-dionovou skupinu nebo piperidinovou skupinu, substituovanou následujícím způsobem:

- v případě, že Y znamená piperazinovou skupinu, pak L^1 znamená difenylmethyl, benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl, 4-methoxyfenyl, 2-hydroxyethyl, methyl, 4-chlorfenylmethyl,
- v případě, že Y znamená 3-methylpiperazinovou skupinu, pak L^1 znamená 4-chlorfenylmethyl,
- v případě, že Y znamená piperazino-3,5-dionovou skupinu, pak L^1 znamená 2-fenylethyl a
- v případě, že Y znamená piperidinovou skupinu, pak L^1 znamená atom vodíku a L^2 znamená hydroxyethyl.

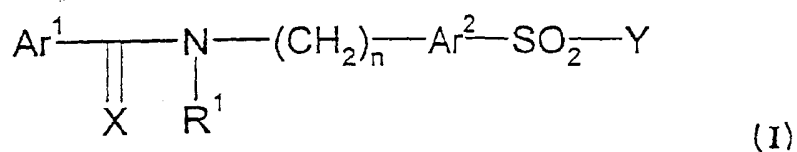
Sloučeniny obecného vzorce I, které již byly popsány, a mají léčebné použití, jsou ty látky, v nichž

- Y znamená piperidinovou nebo pyrrolidinovou skupinu, která je substituována v poloze beta atomu dusíku sulfonamidové skupiny jedním substituentem R^6 , který znamená benzo[5,6]cyklohepta[1,2b]pyridinovou skupinu nebo benzo[5,6]cyklohept(3,4)en[1,2b]pyridinovou skupinu, Ar^1 znamená fenyl, Ar^2 znamená thienyl, X znamená atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku, L^1 a L^2 znamenají atomy vodíku a $n = 1$, tyto látky jsou určeny k léčení proliferativních onemocnění podle WO 96/30017,
- X znamená atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku, $n = 1$, Y znamená piperazinovou skupinu, L^1 znamená substituent, zahrnující fenyl, vždy substituovaný benzamidinovou skupinou $-C(=NH)-NH_2$ nebo chráněnou formou této skupiny, sloučeniny je možno použít jako inhibitory faktoru XA podle WO 99/16751,
- dvě další sloučeniny jsou víceméně náhodně popsány v dokumentu WO 97/45403, jde o sloučeninu
 $2-\{[2-(benzoylaminomethyl)-thiofen]-5-sulfonyl\}-$
 $-1,2,3,5,6,7\text{-hexahydro-N,N-dipropylcyklopent}[f]\text{isoindol-6-}$

-amin, který je selektivním ligandem dopaminu D3, v dokumentu WO 97/30992 je popsán N-[[5-[[7-kyano-1,2,3,5-tetrahydro-1-
-(1H-imidazol-4-yl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-
-benzodiazepin-3-yl]sulfonyl]-2-thienyl]methyl]benzamid a
jeho hydrochlorid, který je možno použít k inhibici
farnesyltransferázy proteinů,

- konečně sloučeniny obecného vzorce I, v nichž X znamená atom kyslíku a Y znamená 4 až 8-členný nasycený cyklický alkyl, obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, přičemž substituent Y je vždy substituován amidoskupinou v poloze alfa atomu dusíku sulfonamidové skupiny, tyto látky jsou popsány v dokumentu WO 98/53814 a je možno je použít k inhibici buněčné adheze.

Vynález se tedy týká svrchu uvedených sulfonamidových derivátů obecného vzorce I

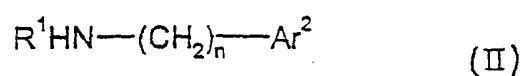


s vyloučením uvedených známých látek.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby nových sulfonamidových derivátů obecného vzorce I. Tyto látky je možno připravit ze snadno dostupných výchozích látek následujícími obecnými postupy. Je zřejmé, že v případě, že jsou uvedeny výhodné podmínky postupu, jako reakční teplota, doba reakce, molární množství reakčních složek, rozpouštědlo a podobně, je možno použít i jiné podmínky, není-li výslovně uvedeno jinak. Optimální reakční podmínky se mohou měnit s použitím určitých reakčních složek nebo rozpouštědel,

nejvhodnější podmínky může stanovit každý odborník na základě jednoduchých pokusů.

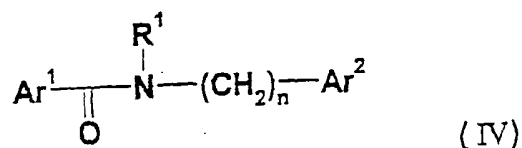
Ve výhodném provedení je možno sulfonamidové deriváty obecného vzorce I připravit tak, že se nejprve nechá reagovat amin obecného vzorce II



kde Ar^2 a R^1 mají svrchu uvedený význam,
s acylchloridem obecného vzorce III



kde Ar^1 má svrchu uvedený význam,
za vzniku amidu obecného vzorce IV



Aminy obecného vzorce II jsou známé látky nebo je možno je připravit ze známých sloučenin běžnými postupy. Výhodnými aminy pro použití jako výchozí látky jsou například thien-2-ylmethylamin, furan-2-ylmethylamin, pyridyl-2-ylmethylamin a podobně. Také acylchloridy obecného vzorce III se běžně dodávají nebo již byly popsány. Výhodnými acylchloridy jsou například 4-chlorbenzoylchlorid, 4-fluorbenzoylchlorid,

4-trifluormethylbenzoylchlorid a podobně. V případě, že by sloučenina ještě nebyla známa, je možno acylhalogenid připravit reakcí odpovídající karboxylové kyseliny s halogenidem anorganické kyseliny, jako thionylchloridem, chloridem fosforitým nebo oxalylchloridem za běžných podmínek.

Reakce se obvykle provádí při použití 1 až 5 molárních ekvivalentů anorganického halogenidu kyseliny nebo oxalylchloridu, v čisté formě nebo v inertním rozpouštědle, jako tetrachlormethanu při teplotě v rozmezí 0 až 80 °C po dobu 1 až 48 hodin. Při této reakci je také možno použít katalyzátor, například N,N-dimethylformamid.

V případě, že se při reakci použije acylhalogenid, uvádí se tato látka typicky do reakce s aminem obecného vzorce II v přítomnosti vhodné baze, která bude vázat kyselinu, vytvořenou v průběhu reakce. Z vhodných bazí je pro toto použití možno uvést například triethylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin a podobně. Je také možno použít přebytek aminu obecného vzorce II k vazbě kyseliny, která se tvoří v průběhu reakce.

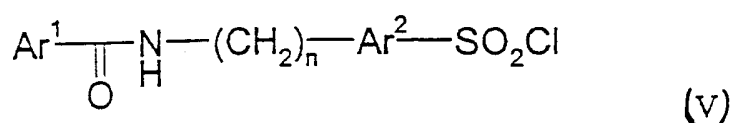
Je také možno použít při reakci karboxylovou kyselinu chloridu vzorce III. Tyto karboxylové kyseliny se obvykle běžně dodávají nebo je možno je připravit známými postupy.

Reakce s acylchloridem nebo karboxylovou kyselinou obecného vzorce III se provádí při použití jakéhokoliv běžného vazného reakčního činidla, například karbodiimidu, jako bicyklohexylkarbodiimidu, N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-

-ethylkarbodiimidu nebo jiných podobných činidel, jako je N,N-karbonyldiimidazol nebo PyBOP. Tuto reakci je možno také provádět v přítomnosti známých přísad, jako jsou N-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol a podobně, o nichž je známo, že usnadňují vazbu karboxylových kyselin a aminu.

Vazná reakce při použití halogenidu kyseliny obecného vzorce III nebo odpovídající karboxylové kyseliny se s výhodou provádí při teplotě 0 až 6 °C po dobu 1 až 24 hodin. Reakce se typicky provádí v inertním aprotickém polárním rozpouštědle, jako N,N-dimethylformamidu, dichlormethanu, chloroformu, acetonitrilu, tetrahydrofuranu a podobně při použití 1 až 5 molárních ekvivalentů aminu na 1 ekvivalent karboxylové kyseliny nebo jejího halogenidu. Po ukončení reakce se karboxamid obecného vzorce IV izoluje běžnými postupy, jako jsou srážení, chromatografie, filtrace, destilace a podobně.

Sulfonylchloridy obecného vzorce V



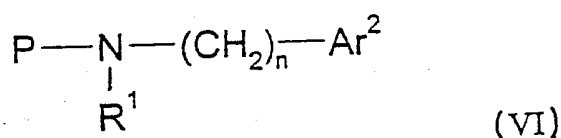
které se užívají pro přípravu sulfonylpiperidinů nebo sulfonylpiperazinů obecného vzorce I je možno připravit při použití běžného sulfonačního postupu. Výhodným sulfonačním činidlem pro použití při této reakce je kyselina chlorsulfonová. Sulfonační reakci je možno typicky uskutečnit tak, že se na karboxamid obecného vzorce IV působí 5 až 10 molárními ekvivalenty sulfonačního reakčního činidla v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu, při

teplotě v rozmezí -70 až 50 $^{\circ}\text{C}$. Kyselina chlorsulfonová se s výhodou přidává při teplotě -70 $^{\circ}\text{C}$, přičemž se jako meziprodukt tvoří sulfonová kyselina. Při zvýšení teploty na 20 $^{\circ}\text{C}$ pak může vzniknout sulfonylchlorid obecného vzorce V.

Podle dalšího výhodného provedení, zejména v případě postupu, který nevede k předběžné syntéze sulfonylchloridu obecného vzorce V je nutno sulfonylpiperidiny a sulfonylpiperaziny podle vynálezu připravit způsobem, který se provádí v následujících stupních:

- chrání se aminoskupina sloučenin obecného vzorce II,
- uskuteční se chlorsulfonylace aromatické skupiny,
- vytvoří se sulfonamidová funkce,
- odštěpí se ochranná skupina,
- získaný volný amin se podrobí acylaci.

Aminy obecného vzorce II je možno chránit při použití vhodných ochranných skupin pro aminoskupinu za vzniku meziproduktu obecného vzorce VI



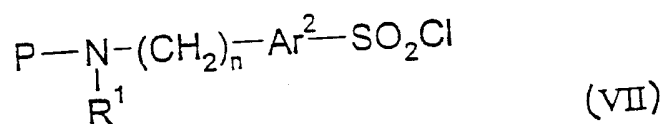
kde P znamená ochrannou skupinu a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam.

Ochranné skupiny ve významu P, vhodné pro aminoskupinu a jejich zavedení i odštěpení je popsáno v souhrnné publikaci T. W. Greene a G. M. Wuts, Protecting groups in Organic

Synthesis, 3. vydání, Wiley, New York, 1998 a v literárních citacích, uvedených v této publikaci. Výhodné jsou ochranné skupiny, které jsou stálé v kyselém i alkalickém prostředí a které je možno odstranit při použití komplexů přechodných kovů, například komplexů paladia, jde např. o allylkarbamátovou skupinu (Alloc) nebo o N,N'-bisallylovou skupinu. Další výhodnou ochrannou skupinou je maleimidová skupina, která je stálá při všech pokusných podmínkách.

Zavedení takových skupin je možno uskutečnit reakcí odpovídajícího anhydridu bisallyluhlíčitanu nebo allylbromidu nebo anhydridu kyseliny maleinové v přítomnosti baze, například triethylaminu, diisopropylethylaminu, N-methylmorfolinu a podobně v aprotickém rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu, dichlormethanu, chlorformu, acetonitrilu, tetrahydrofuranu a podobně při teplotě v rozmezí 0 až 80 °C.

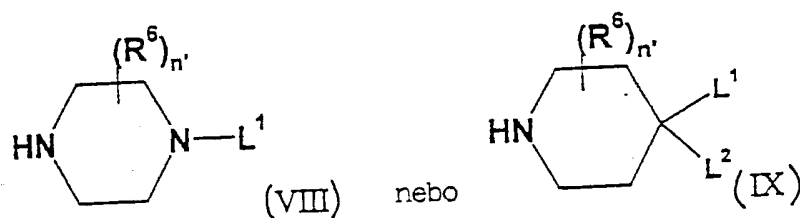
Sloučeniny obecného vzorce VI se pak podrobí sulfonaci při použití běžné mírné sulfonace za získání sulfonylchloridu obecného vzorce VII



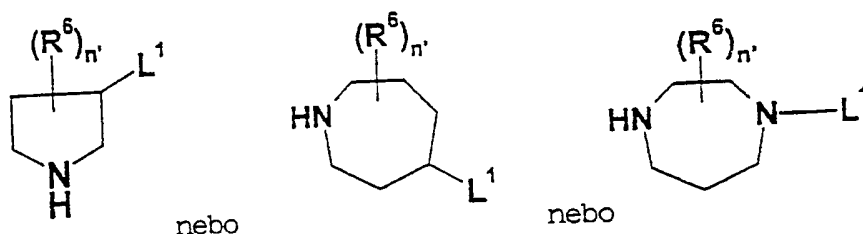
V typických případech se postupuje tak, že se na chráněný amin vzorce VI působí bází, jako n-butyllithiem nebo terc.butyllithiem v atmosféře inertního plynu v polárním aprotickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, etheru nebo dioxanu při teplotě -70 až 0 °C po dobu 15 minut až 4 hodiny.

Na takto vytvořený anion se pak působí SO_2CO_2 nebo s výhodou oxidem siřičitým tak, že se plyn nechá probublávat reakční směsí při teplotě -70 až 20°C po dobu 5 minut až 1 hodinu. Získaný sulfonát se pak převede in situ na sulfonylchlorid obecného vzorce VII působením N-chlorsukcinimidu při teplotě 0 až 70°C .

Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I se pak připraví z odpovídajícího svrchu uvedeného sulfonylchloridu obecného vzorce V nebo VII reakcí s odpovídajícím cyklickým aminem, například piperazinovým nebo piperidinovým derivátem obecného vzorce VIII nebo IX



nebo s pyrrolidinem, azepanem nebo 1,4-diazepanem obecného vzorce



kde R^6 , n' , L^1 a L^2 mají svrchu uvedený význam.

Svrchu uvedené cyklické aminy, zejména aminy obecných vzorců VIII nebo IX se běžně dodávají nebo jde o látky, které je možno připravit známými postupy.

Piperazinové deriváty obecného vzorce VIII je možno připravit při použití běžných postupů.

Pro L^1 a/nebo L^2 ve významu aryl jsou vhodné způsoby výroby popsány v publikaci Tetrahedron Lett. 1996, 37, 8487-8488 a v literárních citacích, uvedených v této publikaci.

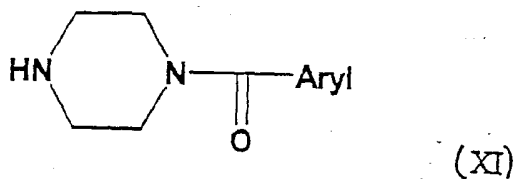
Pro L^1 a/nebo L^2 ve významu arylC1-C6alkyl je výhodným způsobem výroby reakce odpovídajícího piperazinu nebo mono-N-
-chráněného piperazinu se sloučeninami obecného vzorce X



kde X znamená Cl, Br, I, OTs, OMs.

Reakce se obecně provádí v přítomnosti baze, například triethylaminu, diisopropylethylaminu, uhličitanu draselného a podobně v rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, N-methylpyrrolidonu, ethanolu, acetonitrilu při teplotě v rozmezí 0 až 100 °C.

Pro L^1 a/nebo L^2 ve významu -C(S)- je dalším výhodným způsobem výroby přeměna sloučenin obecného vzorce XI



při použití Lawessonova reakčního činidla, které umožní transformaci amidu na thioamidovou skupinu způsobem podle publikace Bull. Soc. Chim. Belgium, 1978, 87, 229.

Sulfonamidy obecného vzorce I se snadno připraví tak, že se uvede do styku sulfonylchlorid obecného vzorce V s aminem obecného vzorce VIII při použití vhodné baze pro vazbu kyseliny, která se tvoří v průběhu reakce. Vhodnou bází je například triethylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin a podobně. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, N-methylpyrrolidonu, ethanolu, acetonitrilu při teplotě 0 až 100 °C.

Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I je možno získat také z odpovídajícího sulfonylchloridu obecného vzorce V nebo VII reakcí s piperidinem obecného vzorce IX. Piperidinové deriváty obecného vzorce IX jsou běžně dodávané sloučeniny nebo je možno je připravit známými postupy. Typicky je možno piperidinové deriváty obecného vzorce IX připravit při použití běžných postupů, popsanych například v publikacích J. Pharm. Sci. 1972, 61, 1316, J. Heterocyclic. Chem., 1986, 23, 73, Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1297, US 5106983, WO/9113872 a WO/9606609.

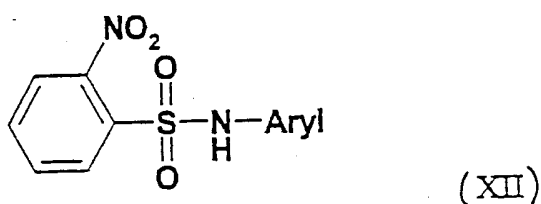
Piperidinové deriváty obecného vzorce IX je možno získat zejména následujícími výhodnými postupy:

Pro L^1 ve významu atomu vodíku a v případě, že L^2 znamená $(CH_2)_n$ -aryl, kde $n = 0, 1$ nebo 2 se uskuteční adice

organokovové sloučeniny, jako $\text{Ar}^3(\text{CH}_2)_n\text{Li}$ nebo $\text{Ar}^3(\text{CH}_2)_n\text{MgBr}$ na 4-piperidon s jednou ochrannou skupinou s následnou redukcí takto vytvořené dvojné vazby, čímž se umožní tvorba sloučenin obecného vzorce IX.

V případě, že L^2 znamená $-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, kde $n = 0, 1$ nebo 2 je výhodným způsobem výroby reduktivní aminace 4-piperidonu při použití aminů typu $\text{aryl}-(\text{CH}_2)_n\text{-NR-H}$.

Dalším výhodným postupem v případě, že $n = 0$ je vazná reakce podle Mitsunoby mezi aktivovaným anilonovým derivátem obecného vzorce XII

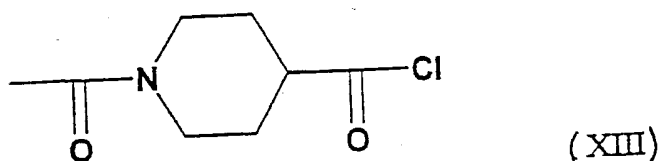


a N-chráněným 4-piperidolem s jednou ochrannou skupinou, tak jak bylo popsáno v Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6373-6374.

Sulfaminoskupina se pak zbaví ochranné skupiny při použití thiofenolu v přítomnosti uhličitanu draselného.

V případě, že L^2 znamená $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$ nebo $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-R}^3$, je výhodným způsobem syntézy sloučenin obecného vzorce IX reakce běžně dodávaného N-BOC-4-aminopiperidinu s odpovídajícím acylchloridem, isokyanátem nebo sulfonylchloridem za běžně užívaných známých podmínek.

V případě, že L^2 znamená -CO-aryl, je možno sloučeniny obecného vzorce IX snadno připravit tak, že se nechá reagovat zvolený aromatický nebo heteroaromatický kruh nebo kruhy s meziproduktem vzorce XIII

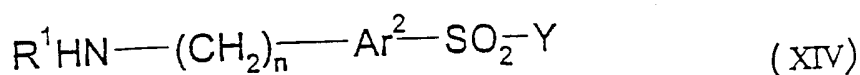


v přítomnosti Lewisovy kyseliny, například chloridu hlinitého nebo chloridu titaničitého v polárním aprotickém rozpouštědle, například dichlormethanu. Meziprodukt vzorce XIII je možno snadno připravit tak, že se nejprve acetyluje kyselina piperid-4-ylkarboxylová a pak se vytvoří acylchlorid působením thionylchloridu.

Sulfonamidy obecného vzorce I se snadno připraví reakcí sulfonylchloridu obecného vzorce V s aminem obecného vzorce IX v přítomnosti vhodné base pro vazbu kyseliny, tvořící se v průběhu reakce. Vhodnou bází je například triethylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin a podobně. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, N-methylpyrrolidonu, ethanolu, acetonitrilu při teplotě 0 až 100 °C.

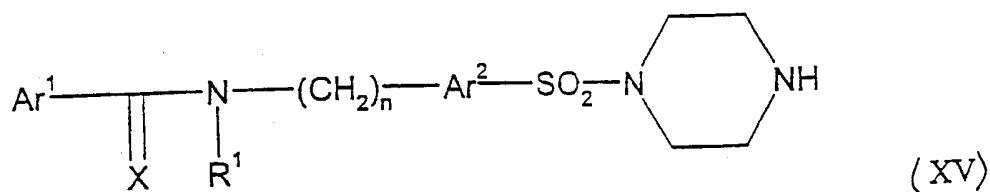
Sulfonamidy obecného vzorce XIV se snadno připraví reakcí sulfonylchloridu obecného vzorce VII s aminem obecného vzorce VIII nebo IX v přítomnosti vhodné base pro vazbu

kyseliny, která se tvoří při reakci. Vhodnou bazí je například triethylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin a podobně. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle N,N-dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, N-methylpyrrolidonu, ethanolu nebo acetonitrilu při teplotě 0 až 100 °C. Použití sulfonylchloridu obecného vzorce VII vede ke vzniku aminů, které je nutno zbavit ochranné skupiny při použití známých postupů za získáním aminu obecného vzorce XIV



kde R^1 , Ar^2 , Y a n mají svrchu uvedený význam.

Deriváty vzorce XIV se pak acylují popsányými postupy pro přípravu amidů kondenzací aminů s chloridy kyselin nebo karboxylovými kyselinami za svrchu uvedených výhodných podmínek, čímž se získají sulfonamidové deriváty obecného vzorce I. V případě sloučenin obecného vzorce I, v němž Y znamená piperazinový derivát, je možno použít ještě další postup, který spočívá v kondenzaci piperazinového derivátu obecného vzorce XV



s elektrofilní skupinou L^1 , která se bude volit v závislosti na povaze L^1 . Způsoby a postupy pro uskutečnění této kondenzace jsou známy a byly podrobně popsány při syntéze N-substituovaných piperazinových derivátů.

V případě, že svrchu uvedené obecné postupy není možno použít pro přípravu některých sloučenin obecného vzorce I, zvolí správný postup každý odborník. Například v případě, že Ar^2 znamená fenyl, mělo by se vycházet z běžně dodávaného 4-kyanofenylsulfonfylchloridu za použití běžných postupů pro přípravu sulfonamidových derivátů obecného vzorce I. Takto získané deriváty je možno použít pro modulaci funkce JNK nebo signálních drah, které tuto funkci umožňují. K tomuto účelu se sloučeniny obecného vzorce I zpracovávají na farmaceutické prostředky, které uvedené látky obsahují jako svou účinnou složku. Tyto farmaceutické prostředky jsou určeny k léčení různých svrchu uvedených poruch farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahují sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelné nosiče, ředidla nebo pomocné látky. Vhodné nosiče, vhodná ředidla nebo pomocné látky v tomto případě může zvolit každý odborník. Farmaceutické prostředky podle vynálezu jsou vhodné zejména jako inhibitory JNK, zejména JNK2 a JNK3 při léčbě poruch imunitního systému nebo neuronového systému u savců, zejména člověka, uvedené účinné látky je při tom možno kombinovat s dalšími účinnými látkami.

Sloučeniny podle vynálezu je možno spolu s běžně užívanými pomocnými látkami, ředidly nebo nosiči zpracovat na farmaceutické prostředky a lékové formy, například na pevné lékové formy, jako tablety nebo kapsle, nebo na kapalné formy, jako roztoky, suspenze, emulze nebo elixíry nebo na kapsle, plněné těmito kapalnými prostředky v případě perorálního použití. V případě injekčního podání se účinné látky zpracovávají na sterilní injekční roztoky pro parenterální použití včetně podkožního použití. Tyto

farmaceutické prostředky a lékové formy budou obsahovat jednotlivé složky v běžném poměru podle předpokládané celkové denní dávky.

V případě použití k léčebným účelům se budou sulfonamidové deriváty podle vynálezu typicky podávat ve formě farmaceutických prostředků. Tyto farmaceutické prostředky mohou být připraveny známým způsobem a budou obsahovat alespoň jednu účinnou složku. Obecně se sloučeniny podle vynálezu podávají ve farmaceuticky účinném množství. Množství podané látky musí vždy stanovit ošetřující lékař v závislosti na různých okolnostech, například na léčeném onemocnění, zvoleném způsobu podání, na zvolené účinné látce, věku, hmotnosti a celkovém stavu nemocného, na závažnosti jeho příznaků a podobně. Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno podávat různými způsoby včetně podání perorálního, rektálního, transdermálního podkožního, nitrožilního, nitrosvalového a podání nosní sliznicí. V závislosti na předpokládaném způsobu podání se účinné látky zpracují na prostředky pro perorální nebo pro injekční podání. Prostředky pro perorální podání mohou mít formu roztoků, suspenzí nebo sypných prášků. Běžnější je zpracování účinných látek na lékové formy, rozdělené na jednotky pro jednotlivé podání k usnadnění přesného dávkování. Tyto lékové formy jsou rozděleny na jednotky s obsahem jednotlivé dávky pro podání člověku nebo jiným savcům, takže každá jednotka obsahuje předem stanovené množství účinné látky, nezbytné pro vyvolání požadovaného léčebného účinku, spolu s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami. Typické lékové formy tohoto typu zahrnují i předem naplněné ampulky nebo injekční stříkačky, pilulky, tablety, kapsle a podobně. V těchto

prostředcích tvoří sulfonamidový derivát obecného vzorce I obvykle menší podíl, běžně 0,1 až 50 % hmotnostních, s výhodou 1 až 40 % hmotnostních, zbytek tvoří nosné prostředí nebo pomocné látky pro usnadnění zpracování na zvolenou lékovou formu.

Kapalné formy pro perorální podání mohou obsahovat vhodné vodné nebo nevodné prostředí s obsahem pufců, suspenzních činidel, barviv, látek pro úpravu chuti a podobně. Pevné formy mohou obsahovat kromě účinné látky nejrůznější pomocné látky, například pojiva, jako jsou mikrokryсталická celulóza, tragakanthová guma nebo želatina, škrob nebo laktóza, desintegrační činidla, jako je kyselina alginová, Primogel nebo kukuřičný škrob, kluzné látky, jako stearan hořečnatý nebo koloidní oxid křemičitý, sladidla, jako je sacharóza nebo sacharin, nebo látky pro úpravu chuti, jako je mátová silice, methylsalicylát nebo pomerančová příchut'.

Injekční prostředky jsou typicky založeny na sterilním fyziologickém roztoku, popřípadě s fosfátovým pufrem nebo na jiném nosiči, vhodném pro injekční podání. Jak již bylo svrchu uvedeno, také v těchto prostředcích tvoří sulfonamidové deriváty obecného vzorce I menší podíl, obvykle 0,05 až 10 % hmotnostních, zbytek tvoří nosič a pomocné látky.

Svrchu popsané složky pro perorální nebo injekční podání byly uvedeny pouze jako reprezentativní prostředky. Dalším materiály a také způsob zpracování je možno nalézt v souhrnné publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, část 8, 17.

vydání, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania. Sloučeniny podle vynálezu je také možno podívat ve formě pro prodloužené uvolnění účinné látky nebo v systému pro toto prodloužené uvolnění. Popis takových materiálů a systémů je možno nalézt v téže publikaci.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Protokol 1

Příklad 1. Způsob výroby 4-chloro-N-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-thiofen-2-ylmethyl]-benzamid vzorce 1

4-chloro-N-thiofen-2-ylmethylbenzamid vzorce 1a

Roztok 0,114 mol 4-chlorobenzoylchloridu v 50 ml bezvodého methyldichloridu se v průběhu 30 minut přidá za míchání k roztoku 0,137 mol 2-aminomethylthiofenu a 0,25 mol $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ve 200 ml methyldichloridu při teplotě 0 °C. Vytvoří se pevná bílá látka a reakční směs se v průběhu 1 hodiny nechá zteplat na teplotu místnosti. Pak se směs zředí 200 ml methyldichloridu, 2krát se promyje 0,1 N vodným roztokem HCl a vysuší síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se ve výtěžku 98 % získá 28 g výsledného benzamidu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 153 až 154 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,9 (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 7,44 (dd, $J=3,77, 1,13$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=5,27$ Hz, 1H),

7,16 (dd, $J=3,39, 5,27$ Hz, 1H), 6,62 (br d, 1H), 4,98 (d, $J=5,65$ Hz, 2H).

5-([1-(4-chlorofenyl)-methanoyl]-amino)-methyl)-thiofen-2-sulfonylchlorid vzorce 1b

20,1 ml, 198 mmol kyseliny chlorosulfonové v 80 ml methylen dichloridu se po kapkách přidá k roztoku 10 g, 40 mmol sloučeniny 1a v 500 ml methylen dichloridu při teplotě -80°C . Směs se nechá v průběhu 5 hodin zteplat na teplotu místnosti. Pak se reakční směs vlije do ledu a rychle se extrahuje methylen dichloridem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří do sucha, čímž se ve výtěžku 63 % získá 8,8 g výsledného sulfonylchloridu 1b s teplotou tání 133 až 135°C .

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,21 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J=3,39$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J=3,39$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J=3,77$ Hz, 2H).

4-chloro-N-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-thiofen-2-ylmethyl]-benzamid vzorce 1

Roztok 1 g, 2,9 mmol sloučeniny 1b v 0,5 ml DMF a 2 ml methylen dichloridu se při teplotě 0°C pomalu přidá k roztoku 985 mg, 11,4 mmol piperazinu v 11 ml methylen dichloridu. Reakční směs se 2 hodiny míchá v průběhu této doby dosáhne teploty místnosti. Pak se reakční směs promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se ve výtěžku 62 % získá 1,76 g výsledného produktu vzorce 1c.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,38 (t, $J=5,27$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J=3,77$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=4,14$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J=6,03$ Hz, 2H), 2,66 až 2,84 (m, 8H).

Příklad 2. Způsob výroby 4-chloro-N-{5-[4-(3-trifluoromethansulfonyl)fenylamino)piperidin-1-sulfonyl]-thiofen-2-ylmethyl}-benzamid vzorce 2

K míchanému roztoku 580 mg, 1,88 mmol 4-((3-trifluoromethansulfonyl)fenylamino)piperidinu a 1,46 μl , 8,6 mmol diisopropylethylamidu ve 250 ml methylen dichloridu se přidá 600 mg, 1,71 mmol sloučeniny 1b v 15 ml směsi DMF/ CH_2Cl_2 v poměru 1:3. Po 3 hodinách se reakční směs promyje 0,1 N roztokem HCl a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se zfiltruje přes silikagel při použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 1:1 jako elučního činidla. Tímto způsobem se ve výtěžku 79 % získá 840 mg produktu vzorce 2 jako bílá pevná látka s teplotou tání 198 až 199 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,38 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,45 až 7,33 (m, 4H), 7,28 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,00 (s, b, Hz, 1H), 3,71 (d, $J=12,1$ Hz, 2H), 3,32 (s, b, 1H), 2,62 (dd, $J=12,1$ Hz, 2,26 Hz, 2H), 2,11 (d, $J=13,56$ Hz, 2H), 1,65 až 1,48 (m, 2H). M/Z APCI: 622,2 (M+1), 620,1 (M-1).

Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3$

vypočteno	C 46,34	H 3,73	N 6,75 %
nalezeno	C 46,05	H 3,84	N 6,69 %

Sloučeninu vzorce 2 je možno syntetizovat ještě dalším způsobem v kapalně fázi.

Ve zkumavce Alltech^R s objemem 4 ml se protřepává 1 ekvivalent aminu se 4 ekvivalenty NMM, vázaného na polymer v 1,2 ml směsi CH₂Cl₂/DMF. Po 15 minutách se přidá 1 ml (1,2 ekvivalentu) zásobního roztoku sloučeniny 1b ve směsi CH₂Cl₂/DMF a reakční suspenze se protřepe. Po 3 hodinách se přidá ještě 0,4 ekvivalentu pryskyřice Aminomethyl Merryfield a reakční směs se protřepává přes noc. Pak se roztok zfiltruje, pryskyřice se promyje 3krát methylenchloridem a rozpouštědlo se odpaří při střední teplotě při použití vakuové odstředivky Savant Speed Vac^R v průběhu 1 hodiny.

Obdobným způsobem jako ve svrchu popsaných příkladech se získají také sloučeniny, uvedené v následující tabulce. V tabulce jsou uvedeny jednotlivé látky pod svými čísly, přičemž je uvedena hmotová spektroskopie a údaje, získané pomocí HPLC.

Podmínky HPLC C8 symetrie a-MeCN, 0,09 % TFA, 0 až 100 % (10 min), C18 b-MeCN, 0,09 % TFA, 0 až 100 % (20 min), c-MeCN, 0,09 % TFA, 0 až 100 % (30 min).

Hmotové spektrum APCI

Příklad	Název	HPLC t. míst.	Čisto- ta	HPLC gradient	Hmotové spektrum M+1	Hmotové spektrum M
3	4-chloro-N-({5-[(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]-sulfonyl}thien-2-yl)methyl)benzamid	17.87	97	c	477	475
4	4-chloro-N-[(5-{[4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	15.33	96.2	b		
5	4-chloro-N-[(5-({4-[4-(trifluoromethyl)fenyl]-piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-benzamid	15.82	93	b	545	543
6	4-chloro-N-({5-[(4-{2-nitrofenyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid	14.43	99	b	521	519
7	4-chloro-N-({5-[(4-{4-nitrofenyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid	13.99	93.3	b	522	520
8	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	11.76	82	b	494	492
9	4-chloro-N-[(5-{[4-(4-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	11.98	78	b	492	490
10	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	11.05	90	b	511	509
11	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-morfolin-4-yl-2-oxoethyl)-piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	10.44	89	b	527	525

12	4-chloro-N-[(5-{[4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	11.62	89	b	491	489
13	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-thien-2-ylethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	14.58	90	b	510	508
14	4-chloro-N-[(5-{[4-(3,5-dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	14.04	93	b	536	534
15	4-chloro-N-[(5-{[4-(cyklohexylmethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	17.27	88	b	496	494
16	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	14.59	88	b	506	504
17	N-({5-[(4-benzylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid	14.75	82	b	490	488
18	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-fenylethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	10.27	93	b	504	502
19	4-chloro-N-[(5-{[4-(4-fluorobenzyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	14.82	91	b	508	506
20	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-kyanofenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	14.14	87	b	501	499
21	4-chloro-N-({5-([4-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)-fenyl]piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl}-benzamid	16.49	94	b	578.5	576.5
22	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-piperidin-1-ylpropyl)-piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	7.87	95	b	525	523

23	4-chloro-N-({5-[(4-{4-chloro-2-nitrophenyl}-piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid	15.38	99	b	555.5	553.4
24	4-chloro-N-[(5-{[4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	9.3	91	b	491	489
25	4-chloro-N-({5-[(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid	12.84	94	b	491	489
26	N-({5-[(4-benzoylpiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid	14.35	90	b	503	501
27	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	12.22	93	b	531	529
28	N-({5-[(4-benzylpiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid	16.03	93	b	489	487
29	4-chloro-N-({5-[(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro-[4.5]dec-8-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid	13.14	89	b	545	543
30	4-chloro-N-({5-[(4-{2-(methylanilino)-2-oxoethyl}-piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid	9.86	97	b	547	545
31	4-chloro-N-({5-[(4-[hydroxy(difenyl)methyl]-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid	15.36	96	b	581	579
32	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-kyanopyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	13.06	86	b	503	501
33	4-chloro-N-({5-[(4-{5-nitropyridin-2-yl}piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid	13.76	76	b	522	520

34	4-chloro-N-{[5-({4-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid	16.32	90	b	579.5	577.6
35	4-chloro-N-{[5-({4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}-benzamid	14.88	80	b	545	543
36	4-chloro-N-{[5-({4-[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}-benzamid	14.63	.95	b	545	543
37	4-chloro-N-[(5-({4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	14.72	95	b	539	537
38	methyl 5-{4-[(5-({4-(4-chlorobenzoyl)amino}-methyl)thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-7-(trifluoromethyl)-thieno[3,2-b]pyridin-3-karboxylát	16.13	93	b	659	657
39	ethyl 2-{4-[(5-({4-(4-chlorobenzoyl)amino}methyl)-thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-5-kyano-6-methylnikotinát	14.97	89	b	588	586
40	4-chloro-N-{[5-({4-[5-kyano-4,6-bis(dimethyl-amino)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid	12.79	85	b	588	586
41	4-chloro-N-{[5-({4-[6-methyl-2-(trifluoromethyl)-chinolin-4-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid	15.88	96	b	609	607
42	terc.butyl 4-[(5-({4-(4-chlorobenzoyl)amino}-methyl)thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-karboxylát	14.04	94	b	500	498

43	kyselina 2-{4-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}-thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-8-ethyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-karboxylová	12.9	73	b	617	615
44	kyselina 7-{4-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}-thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naftyridin-3-karboxylová	13.05	87	b	634	632
45	kyselina 7-{4-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}-thien-2-yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová	13.1	96	b	633	631
46	4-chloro-N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)karbonyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	13.5	95	b	562	560
47	4-chloro-N-[(5-{[4-(2E)-3-fenylprop-2-enyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	10.65	93	b	516	514
48	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	10.61	97	b	518	516
49	4-chloro-N-[(5-{[4-(3,4,5-trimethoxyfenyl)piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	13.16	90	b	566	564
50	N-[(5-{[4-(4-terc.butylbenzyl)piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	11.81	95	b	546	544
51	4-chloro-N-[(5-{[4-(4-fluorofenyl)piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	14.93	90	b	494	492

52	4-chloro-N-[(5-([4-(2-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	12.1	93	b	492	490
53	4-chloro-N-([5-([4-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl]sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	14.42	91	b	545	543
54	4-chloro-N-[(5-([4-(5-kyanopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	13.15	94	b	502	500
55	terc.butyl 1-[(5-([4-(4-chlorobenzoyl)amino]-methyl)thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-ylcarbamate	13.77	98	b	514	512
56	4-chloro-N-([5-([4-(4-fenylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl]benzamid	14.18	94	b	476	474
57	4-chloro-N-([5-(piperidin-1-ylsulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	13.13	96	b	399	397
58	4-chloro-N-[(5-([4-(1-naftyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	16.38	75	b	526	524
59	4-chloro-N-[(5-([4-(3,4-dichlorofenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid	16.48	81	b	545	543
60	4-chloro-N-([5-([4-(3-(trifluoromethyl)fenyl]-piperazin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-benzamid	15.86	93	b	544	542
61	4-chloro-N-([5-([3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)-fenyl]piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-benzamid	14.79	95	b	559	557
62	4-chloro-N-[(5-([4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)thien-2-	15.64	79	b	490	488

	-yl)methyl]benzamid					
63	N-[(5-[(1R,4R)-5-benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chloro-benzamid	9.51	97	b	502	500
64	N-[(5-[(4-(benzyloxy)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	15.08	93	b	505	503
65	4-chloro-N-[(5-[(4-(2-chlorodibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-11-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	12.86	94	b	627.5	625.6
66	N-(4-chlorofenyl)-2-(5-[(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)acetamid	12.76	84	b	531	529
67	4-chloro-N-[(5-[(4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	10.35	95	b	415	413
68	N-[(5-[(4-(4-acetylfenyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	13.15	96	b	518	516
69	4-chloro-N-[(5-[(4-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	13.89	92	b	546	544
70	4-chloro-N-[(5-[(4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	14.24	89	b	506	504
71	N-[(5-[(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	13.72	92	b	505	503
72	N-[(5-[(4-(2-terc.butyl-1H-indol-5-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	11.55	97	b	585	583
73		12.61	88	b	532	530

73	4-chloro-N-([5-([4- -[(fenylacetyl)amino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid					
74	4-chloro-N-([5-([4- -(tetrahydrofuran-2- -ylkarbonyl)-piperazin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	10.87	94	b	498	496
75	4-chloro-N-([5-([4-(6- -chloropyridin-2-yl)piperazin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	14.93	95	b	511	509
76	4-chloro-N-([5-([4-(4- -chlorophenyl)piperazin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	15.49	91	b	510	508
77	N-([5-([4-(2H-1,2,3- -benzotriazol-2-yl)piperidin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-4-chlorobenzamid	6.57	89	a	516	514
78	4-chloro-N-([5-([4-(4- -chlorobenzoyl)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	6.99	92.1	b	537	535
79	4-chloro-N-([5-([4- -fenoxy-piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	6.81	72	a	491	489
80	N-([5-([4- -[benzyl(methyl)amino]- piperidin-1-yl)sulfonyl]thien- -2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	4.93	93.3	a	518	516
81	4-chloro-N-([5-([4-[3-(2,4- -dichlorophenyl)-1H-pyrazol-5- -yl]piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	6.89	92.6	a	609	607
82	4-chloro-N-([5-([4-(5-thien-2- -yl-1H-pyrazol-3-yl)piperidin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	5.93	93.8	a	547	545
83		7.48	90.6	a	573	571

83	4-chloro-N-[(5-{[4-(2,3,4,5,6-pentamethylbenzoyl)-piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid					
84	4-chloro-N-[(5-{[4-(fenylacetyl)-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	5.83	94.5	a	532	530
85	4-chloro-N-[(5-{[4-[5-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-yl]piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	5.72	92.7	a	571	-499
86	N-[(5-{[4-anilinopiperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	4.84	91	a	490	488
87	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	6.76	98.7	a	560	558
88	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-fenylethyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	7.62	99	a	503	501
89	4-chloro-N-[(5-{[4-(heptylpiperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	5.29	99.1	a	498	496
90	4-chloro-N-[(5-{[4-(octylpiperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	5.59	97.8	a	512	510

Příklad 91. Způsob výroby N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid vzorce 91

4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidiniumtrifluoroacetát 91a

K roztoku 201 mg, 1 mmol Boc-4-hydroxypiperidinu,

238 mg, 2 mmol benzotriazolu a 523 mg, 2 mmol trifenylofosfinu v 15 ml THF se přidá roztok 326 μ l, 2 mmol diethylazodikarboxylátu v 10 ml THF. Žlutý roztok se míchá přes noc, pak se rozpouštědlo odpaří do sucha a surový odparek se podrobí chromatografii na silikagelu při použití ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 7:3. Frakce s obsahem 1- a 2-regioisomerů se izolují.

Frakce 1 obsahovala 350 mg, 82 % izomeru 2-benzotriazolpiperidinu.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,84 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 4,90 (kvintet, $J=6,8$ Hz), 4,20 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,68 (s, 9H). M/Z APCI: 303,2 (M+1), 247 (M-terc.butyl+1), 203 (M-Boc+1).

Frakce 2 obsahovala 50 mg, 16 % isomeru 1-benzotriazolpiperidinu.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,06 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J=8,3$ Hz), 7,42 (t, $J=8,3$ Hz), 5,25 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,55 až 2,25 (m, 4H), 1,66 (s, 9H). M/Z APCI: 303,2 (M+1), 247 (M-terc.butyl+1), 203 (M-Boc+1).

250 mg, 0,080 mmol sloučeniny 91a se rozpustí v 5 ml methylenchloridu. Pak se po kapkách přidá 1 ml TFA a roztok se 3 hodiny míchá. Rozpouštědlo se odpaří do sucha a olejovitý zbytek se vysráží diethyletherem, čímž se ve výtěžku 95 % získá 240 mg sloučeniny XX1:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (b, m, 1H), 8,72 (b, m, 1H), 8,07 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J=8,3$ Hz),

7,40 (t, $J=8,3$ Hz), 5,25 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,55 až 2,25 (m, 4H), M/Z APCI: 203,2 (M+1).

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid 91

Sloučeninu 91 je možno syntetizova způsobem, uvedeným pro syntézu sloučeniny vzorce 2. Po rychlé chromatografii se hlavní frakce nechá krystalizovat ze směsi methyldichloridu a cyklohexanu. Tímto způsobem se ve výtěžku 71 % získá 3,1 g výsledného produktu s teplotou tání 174 až 175 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,41 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,61 až 7,54 (m, 3H), 7,52 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=3,77$ Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,70 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J=10,6$ Hz, 2H), 2,80 až 2,64 (m, 2H), 2,34 až 2,17 (m, 4H). M/Z APCI: 516,2 (M+1, 514,1 (M-1).

Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2$

vypočteno	C 53,53	H 4,30	N 13,57 %
nalezeno	C 52,74	H 4,29	N 13,26 %.

Také sloučeninu vzorce je možno syntetizovat obdobným způsobem jako sloučeninu vzorce 2.

Obdobným způsobem jako v přechozích příkladech je možno připravit také sloučeniny z následujících příkladů. Následující tabulka uvádí údaje pro HPLC a hmotovou spektroskopii těchto látek.

Příklad	Název	HPLC t. míst.	Čisto- ta	HPLC gradient	Hmotové spektrum M+1	Hmotové spektrum M
92	2-(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)-N-(4-chlorofenyl)-acetamid	6.37	91	a	516	514
93	kyselina 2-{1-[(5-{[4-(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}-thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-2H-1,2,3-benzotriazole-5-karboxylová	5.62	100	a		
94	4-chloro-N-[(5-{[4-(5-chloro-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	6.46	99	a	550	548
95	methyl 1-{1-[(5-{[4-(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}-thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-5-karboxylát	6.19	83.7	a	574	572
96	methyl 1-{1-[(5-{[4-(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}-thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-6-karboxylát	6.18	90.5	a	574	572
97	methyl 2-{1-[(5-{[4-(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}-thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-2H-1,2,3-benzotriazole-5-karboxylát	6.51	94.5	a	574	572
98	4-chloro-N-[(5-{[4-(6-chloro-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	6.53	96	a	550	548
99	4-chloro-N-[(5-{[4-(5-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	6.85	94.3	a	584	582

100	N-[(5-{[4-(7-aza-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	4.5	97.6	a	0	514
101	kyselina 1-{1-[(5-{[4-(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}-thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-5-karboxylová	5.46	95.5	a	0	0
102	kyselina 1-{1-[(5-{[4-(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}-thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-6-karboxylová	5.36	97.9	a	0	0
103	N-[(5-{[4-(2-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	4.07	94.6	a	532	530
104	4-chloro-N-[(5-{[4-(9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	4.67	98.4	a	517	515
105	N-[(5-{[4-(6-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	4.15	91.7	a	532	530
106	4-chloro-N-[(5-{[4-(6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	5.31	67	a	0	558
107	4-chloro-N-[(5-{[4-(5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	5.46	86.6	a	560	558
108	4-chloro-N-[(5-{[4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	5.77	96.8	a	466	464
109	N-[(5-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	4.43	99	a	515	513

Příklad 110. Způsob výroby 4-chloro-N-([5-([4-[3-propylanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid vzorce 110

4-(3-propylanilino)piperidintrifluoracetát, sloučenina 110b

2,5 g, 12,5 mmol Boc-piperidin-4-onu a 2,15 g, 12,5 mmol 3-propylanilinhydrochloridu a 2,1 ml DIEA se míchá 1 hodinu v 15 ml DCE. K roztoku se přidá 750 µl, 12,5 mmol kyseliny octové a 3,72 g, 17,6 mmol triacetoxyhydroborátu sodného a roztok se míchá přes noc pod argonem. Pak se reakční směs zředí diethyletherem a přidá se 12 ml 2 N roztoku NaOH k úpravě pH na hodnotu 9 až 10. Organická fáze se 2krát promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší síranem hořečnatým. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi petroletheru a ethylacetátu v poměru 7:1 jako elučního činidla. Ve výtěžku 94 % se tímto způsobem získá 3,7 g čistého produktu 110a ve formě bezbarvé pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,93 (t, $J=7,7$, 1H), 6,31 až 6,39 (m, 3H), 5,31 (d, $J=8,2$, 1H), 3,84 (d, $J=13,2$ Hz, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 0,86 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,84 (d, $J=11,3$ Hz, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,20 (m, 2H), 0,86 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), M/Z ESI: 319,2 (M+1).

1,5 g, 4,71 mmol sloučeniny 110a se rozpustí ve 20 ml methylendichloridu. Po kapkách se přidá 5 ml TFA a roztok se 3 hodiny míchá. Pak se rozpouštědlo odpaří do sucha a

olejovitý zbytek se vysráží diethyletherem, čímž se ve výtěžku 92 % získá 1,45 g produktu 110b.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,59 (m, 2H), 7,00 (t, $J=7,7$, 1H), 6,44 až 6,50 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,42 t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,00 (d, $J=11,3$ Hz, 2H), 1,57 až 1,47 (m, 4H), 0,87 (t, $J=7,3$ Hz), M/Z ESI: 219,2 (M+1).

4-chloro-N{[5-({4-[3-propylanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid vzorce 110

Sloučenina 110 se syntetizuje způsobem, uvedeným svrchu pro přípravu sloučeniny vzorce 2. Po rychlé chromatografii se hlavní frakce nechají překrystalizovat ze směsi methylen dichloridu a cyklohexanu. Ve výtěžku 56 % se získá 430 mg výsledného produktu s teplotou tání 169 až 170 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,36 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,49 až 6,42 (m, 3H), 5,33 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,51 (d, $J=11,7$ Hz, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,55 (t, $J=10,5$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,97 (d, $J=10,9$ Hz, 2H), 1,56 až 1,37 (m, 4H), 0,84 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). M/Z APCI: 532,2 (M+1), 530,1 (M-1).

Elementární analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$

vypočteno	C 58,70	H 5,68	N 7,90 %
nalezeno	C 58,55	H 5,67	N 7,93 %

Sloučeninu 110 je možno syntetizovat také následujícím způsobem v kapalně fázi.

Do zkumavky s objemem 4 ml Alltech^R se vloží 1 ekvivalent piperidintrifluoracetátu a protřepává se se 4 ekvivalenty NMM, vázaného na polymer v 1,2 ml směsi CH₂CL₂/DMF. Po 15 minutách se přidá 1 ml, 1,2 ekvivalentu zásobního roztoku sloučeniny 1b ve směsi methyldichloridu a DMF a reakční suspenze se protřepe. Po 3hodinách se přidá ještě 0,4 ekvivalentu pryskyřice Aminomethyl Merryfield a reakční směs se protřepává přes noc. Popřípadě zbývající amin se odstraní přidáním 0,2 ekvivalentu isokyanátu, vázaného na polymer. Pak se suspenze opět 1 hodinu protřepává. Výsledný roztok se zfiltruje, pryskyřice se 3krát promyje methyldichloridem a rozpouštědlo se odpaří při střední teplotě ve vakuové odstředivce Savant Speed Vac^R Plus po dobu jedné hodiny.

Způsobem podle svrchu uvedených příkladů je možno připravit také sloučeniny z následující tabulky. Tabulka uvádí údaje o HPLC a hmotové spektroskopii pro výsledné látky.

Příklad	Název	HPLC t. míst.	Čisto- ta	HPLC gradient	Hmotové spektrum M+1	Hmotové spektrum M
111	4-chloro-N-{{[5-({4-[3-(trifluoromethyl)anilino]-piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl]methyl}-benzamid	7.4	96	a	558	556
112	4-chloro-N-{{[5-({4-[3-(dimethylamino)anilino]-piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl]methyl}-benzamid	4.86	94.8	a	533	531
113		6.33	96.6	a	548	546

113	methyl 3-({1-[(5-[(4- -chlorobenzoyl)amino]- -methyl}thien-2- -yl)sulfonyl]piperidin-4- -yl}amino)-benzoate					
114	4-chloro-N-([5-([4-[3- -(methylsulfonyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-benzamid	6.07	97.4	a	536	534
115	4-chloro-N-([5-([4-[3- -nitroanilino]piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	6.93	88.3	a	535	533
116	4-chloro-N-([5-([4-(2- -methoxyanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	5.12	96.2	a	520	518
117	3-({1-[(5-[(4- -chlorobenzoyl)amino]methyl}- thien-2- -yl)sulfonyl]piperidin-4- -yl}amino)benzamid	4.52	69	a	533	531
118	4-chloro-N-([5-([4-[2- -(trifluoromethyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-benzamid	7.7	97.5	a	558	556
119	4-chloro-N-([5-([4-(2-nitro- -4-[(trifluoromethyl)- -sulfonyl]anilino)piperidin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	7.55	84.8	a	667	665
120	4-chloro-N-([5-([4-(4- -chloroanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	6.6	86.2	a	524	522
121	4-chloro-N-([5-([4-[4- -(trifluoromethyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-benzamid	7.45	96.8	a	558	556
122	4-chloro-N-([5-([4-(4- -[(trifluoromethyl)sulfonyl]- -anilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2-	7.3	95.5	a	622	620

	-yl)methyl)-benzamid					
123	4-chloro-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid	7.13	92.8	a	535	533
124	N-([5-({4-[4-(aminokarbonyl)anilino]-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-4-chlorobenzamid	4.9	74	a	533	531
125	4-chloro-N-([5-({4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid	6.2	94.2	a	594	0
126	N-([5-({4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid	6.68	97.8	a	535	533
127	4-chloro-N-([5-({4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	7.06	93.9	a	524	522
128	4-chloro-N-([5-({4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	5.4	92	a	519	517
129	4-chloro-N-([5-({4-[3-(methylsulfonyl)anilino]-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid	6.06	91.7	a	568	566
130	N-({5-[(4-{3-[amino(imino)methyl]-anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-4-chlorobenzamid	4.3	91.4	a	532	530
131	4-chloro-N-({5-[(4-{3-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid	5.16	92.3	a	598	596
132	N-([5-({4-(2-aminoanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	4.63	78	a	506	504

133	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-hydroxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	4.47	94.3	a	506	504
134	4-chloro-N-[(5-{[4-(4-hydroxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	4.3	86.8	a	506	504
135	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-{[(trifluoromethyl)sulfanyl]-anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	7.1	89.1	a	590	588
136	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-toluidino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	4.73	85.3	a	504	502
137	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	7.58	99	a	593	591
138	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]-piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	5.68	86.5	a	557	555
139	N-[(5-{[4-(3-terc.butylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	5.77	98	a	546	544
140	4-chloro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	6.42	96.1	a	532	530
141	4-chloro-N-[(5-{[4-(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzothien-5-yl)amino]piperidin-1-yl]sulfonyl}-thien-2-yl)methyl]benzamid	5.47	95	a	580	578
142	4-chloro-N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-	5.15	97.4	a	530	528

	-yl)methyl]-benzamid					
143	4-chloro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	5.49	98.7	a	532	530
144	4-chloro-N-[(5-{[4-({3-nitropyridin-2-yl}amino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	6.62	99.3	a	537	535
145	N-{[5-({4-[(3-aminopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid	4.37	96.1	a	506	504
146	N-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	6.25	92.4	a	566	564
147	N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid	7.29	96.1	a	589	587
148	4-chloro-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	4.55	97.7	a	492	490
149	4-chloro-N-{[5-({4-[4-(morfolin-4-ylsulfonyl)-anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-benzamid	6.2	96.2	a	639	637
150	4-chloro-N-({5-[(4-{[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid	6.06	94.2	a	560	558
151	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	5.01	85.2	a	588	586
152	N-({5-[(4-{3-[(butylamino)sulfonyl]-anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-	6.05	99.7	a	626	624

	-yl)methyl)-4-chlorobenzamid					
153	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-ethylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	4.86	98.4	a	518	516
154	4-chloro-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	5.36	86.9	a	544	542
155	N-{[5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]-piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl]methyl}-4-chlorobenzamid	5.57	98.9	a	0	566
156	4-chloro-N-[(5-{[4-(chinolin-5-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	4.57	95.8	a	541	539
157	4-chloro-N-[(5-{[4-(chinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	5.65	97	a	541	539

Příklad 158. Způsob výroby 4-chloro-N-[(5-{[4-(propylfenoxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid vzorce 158

4-(3-propylfenoxy)piperidiniumtrifluoroacetát 158a

K roztoku 1 g, 4,97 mmol Boc-4-hydroxypiperidinu, 677 mg, 4,97 mmol a 1,304 g, 4,97 mmol trifenylofosfinu ve 30 ml THF se přidá roztok 866 mg, 4,97 mmol diethylazodikarboxylátu v 10 ml THF. Žlutý roztok se míchá přes noc, pak se rozpouštědlo odpaří do sucha a surový odparek se chromatografuje na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu 1:9, čímž se ve výtěžku 56 % získá 880 mg čistého produktu 158a.

Získaný produkt 158a se rozpustí v 10 ml methylenchloridu a přidají se 2 ml TFA. Po 3 hodinách se reakční směs odpaří do sucha a olejový zbytek se sráží diethyletherem, čímž se ve výtěžku 92 % získá 800 mg čistého trifluoracetátu sloučeniny 158a.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,42 (b, m, 2H), 7,04 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,65 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 3,20 až 2,80 (b, m, 4H), 2,46 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,74 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

4-chloro-N-[(5-([4-(3-propylfenoxy)piperidin-1-yl]sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid vzorce 158

Sloučenina 158 se syntetizuje způsobem, který byl uveden svrchu pro přípravu sloučeniny vzorce 2. Po rychlé chromatografii se hlavní frakce nechají překrystalizovat ze směsi methylenchloridu a cyklohexanu. Ve výtěžku 88 % se získá 24 mg výsledné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,38 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,85 až 6,66 (m, 3H), 4,68 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,51 (d, $J=11,7$ Hz, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,87 (t, $J=10,5$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,00 (d, $J=10,9$ Hz, 2H). 1,56 až 1,37 (m, 4H), 0,84 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). M/Z APCI: 533,2 (M+1), 531,1 (M-1).

Protokol 2

Příklad 159. Způsob výroby 4-chloro-N-([5-([4-((2E)-3-fenylprop-2-enoyl]piperazin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid vzorce 159

K míchanému roztoku 36 mg, 0,09 mmol sloučeniny vzorce 1 a 32 μ l, 0,189 mmol diisopropylethylaminu ve 2 ml chloroformu se přidá 15 mg, 0,09 mmol [(2E)-3-fenylprop-2-enoyl]chloridu. Po 4 hodinách se reakční směs promyje 1 N roztokem HCl a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se zfiltruje přes silikagel při použití ethylacetátu s jedním procentem methanolu jako elučního činidla, čímž se ve výtěžku 20 % získá 10 mg produktu 159 ve formě bílé pevné látky. M/Z APCI: 531,2 (M+1), 529,1 (M-1). Při HPLC při teplotě místnosti se sloučenina vymývá ze sloupce po 6,18 minutách (metoda a).

Obdobným způsobem jako v předchozích příkladech je možno připravit také sloučeninu z následujících příkladů. Tabulka uvádí údaje pro HPLC a pro hmotovou spektroskopii těchto látek.

Příklad	Název	HPLC t. míst.	Čisto- ta	HPLC gradient	Hmotové spektrum M+1	Hmotové spektrum M
---------	-------	------------------	--------------	------------------	----------------------------	--------------------------

160	4-chloro-N-({5-[(4-{4-nitrobenzoyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid	12.75	96	b	549	547
161	N-({5-[(4-benzoylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid		85	b	504	502
162	4-chloro-N-({5-({4-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]-piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid		98	b	572	570
163	4-chloro-N-({5-({4-[4-		93	b	547	545

	-(dimethylamino)benzoyl]- -piperazin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl]-benzamid					
164	4-chloro-N-[(5-{[4-(2- -fluorobenzoyl)piperazin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid		98	b	522	520
165	4-chloro-N-[(5-{[4-(2,6- -difluorobenzoyl)piperazin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid		96	b	540	538
166	4-chloro-N-[(5-{[4-(3- -fluorobenzoyl)piperazin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid		93	b	522	520
167	4-chloro-N-[(5-{[4-(2- -naftoyl)piperazin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	13.6	90	b	554	552
168	4-chloro-N-[(5-{[4-(1- -naftoyl)piperazin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	13.44	93	b	554	552
169	4-chloro-N-[(5-{[4-(2- -nitrobenzoyl)piperazin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	12.26	87	b	549	547
170	4-chloro-N-[(5-{[4-(pyridin- -3-ylkarbonyl)piperazin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	9.17	84	b	505	503
171	N-[(5-{[4-(2,1,3- -benzoxadiazol-5- -ylkarbonyl)piperazin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-4-chlorobenzamid	12.75	99	b	546	544
172	4-chloro-N-[(5-{[4-(2,4- -difluorobenzoyl)piperazin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	12.84	90	b	540	538
173	4-chloro-N-[(5-{[4-(2,4,6- -trifluorobenzoyl)- -piperazin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-benzamid	13.06	89	b	558	556

174	4-chloro-N-[(5-{[4-(2,6-dichlorobenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	13.19	95	b	574	572
175	4-chloro-N-[(5-{[4-heptanoylpiperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	6.35	99.4	a	512	510
176	4-chloro-N-[(5-{[4-(chinolin-8-ylsulfonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	5.86	93.6	a	591	589

Protokol 3

Příklad 177. Způsob výroby 4-nitro-N-[(5-{[4-(3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid vzorce 177

{[(3-nitrobenzoyl)amino]methyl}thiofen-2-sulfonylchlorid 177a

K roztoku 10,6 ml, 103 mmol 2-aminomethylthiofenu a 9,1 ml 104 mmol pyridinu ve 100 ml chloroformu se při teplotě 0 °C přidá roztok 19,2 g, 103 mmol 3-nitrobenzoylchloridu v methyldichloridu. Reakční směs se nechá v průběhu 1 hodiny zteplat na teplotu místnosti a pak se míchá ještě 3 hodiny. Přidá se voda, čímž dojde k vysrážení 10,1 g 3-nitro-N-(thien-2-ylmethyl)benzamidů. Pevný podíl se odfiltruje a promyje se vodou. Zbývající organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří do sucha, čímž se získá ještě 15,2 g 3-nitro-N-(thien-2-ylmethyl)benzamidů. Celkem se ve výtěžku 99,9 % získá 25,3 g uvedené látky, která se použije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

5,62 ml, 84 mmol kyseliny chlorosulfonové se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu a roztok se přidá za energického míchání k roztoku 11,0 g, 42 mmol 3-nitro-N-(thien-2-ylmethyl)benzamidů ve 100 ml methylenchloridu. Vytvoří se gumovitá pevná látka a reakční směs se ještě 3 hodiny míchá. Pak se reakce zastaví přidáním ledové drti a pak se přidá ještě ledově chladný roztok hydrogenuhličitanu sodného až do úpravy pH na 8,5. Vodná vrstva se 2krát promyje methylenchloridem. K vodné vrstvě se přidá 32 ml 40% roztoku tetrabutylamoniumhydroxidu ve vodě (50 mmol), čímž se vytvoří pevný podíl. Tato sraženina se extrahuje methylenchloridem a vodná vrstva se ještě 3krát promyje methylenchloridem. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří do sucha, čímž se ve výtěžku 97 % získá 24 g výsledného tetrabutylamonium-5-[[3-nitrobenzoyl)amino]methyl]thiofen-2-sulfonátu jako mírně zabarvená pěna. Podle NMR-spektra jde o čistou sloučeninu, kterou je možno přímo použít pro následující chloraci.

K roztoku 2,0 g, 3,4 mmol tetrabutylamonium-5-[[3-nitrobenzoyl)amino]methyl]thiofen-2-sulfonátu v 50 ml methylenchloridu se přidá 800 mg, 2,7 mmol, 2,3 ekvivalentu trifosgenu, rozpuštěného v 10 ml methylenchloridu. K reakční směsi se po kapkách přidá v průběhu 10 minut celkem 0,1 ml, 1,4 mmol DMF, přičemž je možno pozorovat vývoj plynu. Plyn se zachytí na výstupu z reakční nádoby do 2 N roztoku NaOH. Reakční směs se míchá ještě 3 hodiny a pak se přímo odfiltruje surový produkt přes silikagel při použití směsi ethylacetátu a hexanu 1:2 jako elučního činidla. Získá se oranžová pevná látka, která se nechá překrystalovat ze směsi

cyklohexanu a methylenchloridu, čímž se ve výtěžku 60 % získá 730 mg sloučeniny 177a ve formě bezbarvých jehliček.

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

3-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluorometyl)sulfonyl]anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid vzorce 177

Suspenze 573 mg, 1,58 mmol sloučeniny 177a, 490 mg, 1,58 mmol 4-(3-trifluoromethansulfonylphenylamino)piperidinu a 330 mikrolitrů, 3,38 mmol triethylamidu ve 30 ml methylenchloridu se 3 hodiny míchá při teplotě 23 °C, v průběhu této doby se suspenze změní na čirý roztok. Po standardním zpracování promytím 1 N HCl, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušení síranem hořečnatým se získá surový produkt jako žlutá pěna. Tato pěna se rozpustí v 1 ml DMSO a přidají se 3 ml methylcyanidu a materiál se vstříkne do sloupce pro preparativní HPLC v reversní fázi (C8, gradient $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ 60:40 až 0:100 v průběhu 40 minut, doba retence 20 minut). Po lyofilizaci příslušných frakcí se ve výtěžku 67 % získá 667 mg výsledného sulfonamidu ve formě bledě žlutého prášku.

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

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 164,66 (s, C=O), 150,51 (s), 149,32 (s), 148,20 (s), 135,30 (s), 134,22 (s), 134,11 (d), 132,98 (d), 131,49 (d), 130,67 (d), 130,44 (s), 127,00 (d), 126,60 (d), 122,38 (d), 120,41 (d), 119,81 (q, $J=326$ Hz, CF_3), 116,72 (d), 112,79 (d), 47,43 (d), 45,15 (t), 38,58 (t), 30,66 (t).
M/Z APCI: 633 (M+1), 631 (M-1). HPLC při teplotě místnosti = 6,41 minut (metoda a).

Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$

vypočteno C 45,56 H 3,66 N 8,86 %

nalezeno C 45,40 H 3,73 N 8,85 %

Ve svrchu uvedené reakci by bylo možno použitý 3-nitrobenzoylchlorid nahradit jiným acylačním reakčním činidlem, jako je 4-nitrobenzoylchlorid, 4-chlorobenzoylchlorid, 3-methoxybenzoylchlorid nebo anhydrid kyseliny trifluoroctové.

Obdobným způsobem jako ve svrchu uvedených příkladech je možno připravit také sloučeniny, které jsou uvedeny v následující tabulce spolu s údaji pro HPLC a pro hmotovou spektroskopii těchto látek.

Příklad	Název	HPLC t. míst.	Čisto- ta	HPLC gradient	Hmotové spektrum M+1	Hmotové spektrum M
178	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid	5.62	63.1	a	527	525
179	4-nitro-N-[(5-{[4-(3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-	6.77	87.3	a	633	631

	-yl)methyl)-benzamid					
180	N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid	6.3	92.7	a	550	548
181	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid	5.6	77.3	a	527	525
182	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid	5.62	63.1	a	527	525
183	4-nitro-N-[(5-{[4-(3-{(trifluoromethyl)-sulfonyl}-anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	6.77	87.3	a	633	631
184	N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl]-sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid	6.3	92.7	a	550	548
185	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid	5.6	77.3	a	527	525
186	3-nitro-N-[(5-{[4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	4.86	88.3	a	533	531
187	3-nitro-N-[(5-{[4-(3-{(trifluoromethyl)anilino]-piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid	7.03	91	a	568	566
188	N-[(5-{[4-(3-{(dimethylamino)anilino]-piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid	4.2	97.5	a	544	542
189	3-nitro-N-[(5-{[4-(3-{(methylsulfonyl)anilino]-	5.71	91.4	a	579	0

	-piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-benzamid					
190	3-nitro-N-([5-([4-[3- -(methylsulfanyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-benzamid	5.64	92.2	a	547	0
191	N-([5-([4-[3- -(aminosulfonyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-3-nitrobenzamid	5.32	63	a	580	0
192	methyl 3-([1-([5-([3- -nitrobenzoyl)amino)methyl]- -thien-2-yl)sulfonyl)- -piperidin-4- -yl)amino)benzoate	5.89	88.3	a	559	557
193	N-([5-([4-[3- -(aminokarbonyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-3-nitrobenzamid	4.44	65.2	a	0	542
194	3-nitro-N-([5-([4-[3- -nitroanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl)benzamid	6.53	88.4	a	546	544
195	3-nitro-N-([5-([4-[2- -methoxyanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	4.71	86.1	a	532	530
196	3-nitro-N-([5-([4-[2- -(trifluoromethyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-benzamid	7.23	94.5	a	569	567
197	3-nitro-N-([5-([4-[2- -nitroanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl)benzamid	6.68	91.4	a	546	544
198	N-([5-([4-[4- -chloroanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid	6.12	94.7	a	535	533
199	3-nitro-N-([5-([4-[4- -(trifluoromethyl)anilino]-	7.09	91.3	a	569	567

	-piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-benzamid					
200	3-nitro-N-({5-({4-{4- -[(trifluoromethyl)- -sulfonyl]- -anilino}piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl}-benzamid	6.92	92.4	a	633	631
201	N-{{5-({4-[4- -(aminokarbonyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl}-3-nitrobenzamid	4.91	61.1	a	544	542
202	N-[(5-{{4-(3- -propylanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid	5.44	81.3	a	543	541
203	N-[(5-{{4-(3- -chloroanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl}-thien-2- -yl)methyl]-4-nitrobenzamid	6.18	92.5	a	535	533
204	4-nitro-N-[(5-{{4-(3- -methoxyanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	5.01	97	a	531	529
205	4-nitro-N-{{5-({4-[3- -(trifluoromethyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl}-benzamid	6.98	97.1	a	569	567
206	N-{{5-({4-[3- -(dimethylamino)anilino]- piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl}-4-nitrobenzamid	4.23	89.7	a	544	542
207	4-nitro-N-[(5-{{4-(3- -propylanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	5.44	97.5	a	543	541
208	4-nitro-N-{{5-({4-[3- -(methylsulfonyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl}-benzamid	5.36	92.1	a	579	577
209	4-nitro-N-{{5-({4-[3-	5.29	90.1	a	547	545

	-(methylsulfonyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-benzamid					
210	N-{{5-{{4-{{3- -(aminosulfonyl)anilino]- piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-4-nitrobenzamid	4.96	90.8	a	580	578
211	methyl 3-{{1-{{5-{{4- -nitrobenzoyl)amino)methyl]- -thien-2- -yl)sulfonyl)piperidin-4- -yl)amino}benzoate	5.5	99	a	559	557
212	3-{{1-{{5-{{4- -nitrobenzoyl)amino)methyl]- -thien-2- -yl)sulfonyl)piperidin-4- -yl)amino}benzamid	4.4	87	a	544	542
213	4-nitro-N-{{5-{{4-{{3- -nitroanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}benzamid	6.13	86.3	a	546	544
214	4-nitro-N-{{5-{{4-{{2- -methoxyanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}benzamid	4.4	97.8	a	531	529
215	4-nitro-N-{{5-{{4-{{2- -(trifluoromethyl)anilino]- piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-benzamid	6.76	97.7	a	569	567
216	4-nitro-N-{{5-{{4-{{2- -nitroanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}benzamid	6.66	99.5	a	546	544
217	N-{{5-{{4-{{4- -chloroanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-4-nitrobenzamid	6.11	99	a	535	533
218	4-nitro-N-{{5-{{4-{{4- -(trifluoromethyl)anilino]- piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-benzamid	6.62	94.7	a	569	567
219	4-nitro-N-{{5-{{4-{{4-	6.48	96.8	a	633	631

	-[(trifluoromethyl)-sulfonyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid					
220	N-[[5-({4-[4-(aminokarbonyl)anilino]-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-nitrobenzamid	4.92	96.7	a	543	541
221	N-[[5-({4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-nitrobenzamid	5.41	92.4	a	605	603
222	N-({5-[(4-{3-[amino(imino)methyl]-anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-nitrobenzamid	4.24	90.4	a	543	541
223	N-({5-[(4-{3-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]-anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-nitrobenzamid	5.22	94.7	a	610	608
224	N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-nitrobenzamid	4.35	87.9	a	501	499
225	N-({5-[(4-{3-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]-anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-nitro-benzamid	4.91	94	a	610	608
226	N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-nitrobenzamid	4.34	94.4	a	501	499
227	N-({5-[(4-{3-[amino(imino)methyl]-anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-nitrobenzamid	4.23	90.8	a	543	541
228	3-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluoromethyl)-sulfonyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid	7.23	88	a	601	599
229	4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluoromethyl)-	7.28	90.4	a	601	599

	sulfanyl]-anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid					
230	3-nitro-N-[(5-{[4-({3-nitropyridin-2-yl}amino)-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid	6.35	95.8	a	547	545
231	N-{[5-({4-[(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzothien-5-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-nitrobenzamid	5.18	94.5	a	591	589
232	N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid	4.88	92	a	541	539
233	3-nitro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	6.14	90.2	a	543	541
234	3-nitro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	5.23	93.2	a	543	541
235	N-[(5-{[4-(3-terc.butylanilino)-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid	5.5	94.4	a	557	555
236	3-nitro-N-[(5-{[4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid	5.44	91.1	a	568	566
237	3-nitro-N-[(5-{[4-(2-fenylethyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	7.36	97.5	a	514	512
238	N-[(5-{[4-({3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl}amino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid	7.27	90.3	a	604	602
239	N-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-	5.97	82.3	a	577	575

	-yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid					
240	N-[(5-{[4-(3- -benzylanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid	5.86	69	a	591	589
241	3-nitro-N-[(5-{[4-(3- -(morfolin-4-ylsulfonyl)- -anilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-benzamid	5.92	96.4	a	650	648
242	3-nitro-N-[(5-{[4-(3- -propylfenoxy)piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	7.56	75	a	544	542
243	4-nitro-N-[(5-{[4- -(pyrimidin-2- -ylamino)piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	4.28	92	a	503	501
244	N-[(5-{[4-[(3-aminopyridin- -2-yl)amino]piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-4-nitrobenzamid	4.06	90	a	517	515
245	4-nitro-N-[(5-{[4-[(3- -nitropyridin-2-yl)amino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-benzamid	6.31	94.3	a	547	545
246	N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H- -inden-5-ylamino)-piperidin- -1-yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-4-nitrobenzamid	4.92	89.9	a	541	539
247	4-nitro-N-[(5-{[4-(2- -propylanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	6.17	93.9	a	543	541
248	4-nitro-N-[(5-{[4-(4- -propylanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	5.27	93.8	a	543	541
249	N-[(5-{[4-(3- -tercbutylanilino)piperidin- -1-yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-4-nitrobenzamid	5.54	92.7	a	557	555
250	4-nitro-N-[(5-{[4-[3-(1,3-	5.43	94.3	a	568	566

	-oxazol-5-yl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl)thien-2- -yl)methyl}-benzamid					
251	4-nitro-N-[(5-{[4-(2- -fenylethyl)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	7.32	97.9	a	514	512
252	N-[(5-{[4-([3-chloro-5- -(trifluoromethyl)pyridin-2- -yl]amino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-4-nitrobenzamid	7.29	86.1	a	604	602
253	N-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl]-3- -ylamino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-4-nitrobenzamid	6	85.2	a	577	575
254	N-[(5-{[4-(3- -benzylanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]-thien-2- -yl)methyl]-4-nitrobenzamid	5.9	90.4	a	591	589
255	4-nitro-N-[(5-{[4-(3- -(morfolin-4-yl)sulfonyl)- -anilino]piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-benzamid	5.95	95.5	a	650	648
256	N-[(5-{[4-(2- -aminoanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]-thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid	4.37	75.6	a	516	514
257	3-nitro-N-[(5-{[4- -(pyrimidin-2- -ylamino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	4.24	89.1	a	503	501
258	N-[(5-{[4-([3-aminopyridin- -2-yl]amino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid	4.03	80	a	517	515
259	N-[(5-{[4-(2-nitro-4- -(trifluoromethyl)- sulfonyl]-anilino)piperidin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-3- -methoxybenzamid	6.66	96.8	a	690	988
259	ethyl 5-[(3-m	6.66	96.8	a	690	988

	-ethoxybenzoyl) amino]- methyl}-2-[(4-{3- -[(trifluoromethyl)- -sulfonyl]anilino}piperidin- -1-yl) sulfonyl]thiofene-3- -karboxylát					
260	3-nitro-N-[(5-{[4-(3- -fenylpropyl)piperazin-1- -yl]sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	4.41	99.3	a	529	527
261	3-nitro-N-[(5-{[4-{[4- -(trifluoromethyl)pyrimidin- -2-yl]amino}piperidin-1- -yl]sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	5.78	99.3	a	571	569
262	N-[(5-{[4-(3-cyklohexyl-4- -hydroxyanilino)-piperidin- -1-yl]sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid	4.78	81	a	599	597
263	N-[(5-{[4-{3- -[(butylamino)sulfonyl]- anilino}-piperidin-1- -yl]sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid	5.8	99.4	a	636	634
264	N-[(5-{[4-(3- -ethylanilino)piperidin-1- -yl]sulfonyl}-thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid	4.64	97.6	a	529	527
265	3-nitro-N-[(5-{[4-(5,6,7,8- -tetrahydronaftalen-1- -ylamino)piperidin-1- -yl]sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-benzamid	5.13	88.5	a	555	553
266	4-nitro-N-[(5-{[4-(3- -propylfenoxy)piperidin-1- -yl]sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	7.57	75.8	a	544	542
267	N-[(5-{[4-(2,4- -difluorobenzoyl)piperidin- -1-yl]sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid	6.33	97.7	a	550	553

Protokol 4

Příklad 268. Způsob výroby N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)-piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid vzorce 268

{[(3-methoxybenzoyl)amino]methyl}thiofen-2-sulfonylchlorid
vzorce 268a

Výsledný sulfonylchlorid se připraví způsobem podle příkladu 177 v protokolu 3.

Po rychlé chromatografii při použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu 1:1 jako elučního činidla se hlavní frakce nechají překrystalovat ze směsi methyldichloridu a cyklohexanu, čímž se získá 17,5 g čistého produktu 268a.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,79 (t, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,70 až 7,35 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,07 (d, $J=3,8$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H).

N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid vzorce 268

Sloučenina 268 se připraví obecným postupem, uvedeným pro výrobu sloučeniny vzorce 2 a je možno ji izolovat ve výtěžku 98 % a v množství 62 mg jako bezbarvou pevnou látku. M/Z APCI: 535 (M+1), 533 (M-1). HPLC při teplotě místnosti = 6,22 minut (metoda a).

Příklad 269. Způsob výroby 2-hydroxy-N-({5-[(4-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid vzorce 269

Diallylthiofen-2-ylmethylamin vzorce 269a

Roztok 51,4 g, 956 mmol 2-aminomethylthiofenu a 140 g, 1081 mmol diisopropylethylamidu v 1 litru methylenchloridu se vloží do láhve o objemu 3 litry, opatřené zpětným chladičem a účinným magnetickým míchadlem. Pak se přidá 115,7 g, 454 mmol allylbromidu, čímž vznikne exothermní reakce, v jejímž důsledku se po 2 hodinách dosáhne teploty varu pod zpětným chladičem. Směs se míchá přes noc celkem 16 hodin, pak se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Výsledný olej se filtruje přes silikagel při použití ethylacetátu a hexanu 1:4. Filtrát se odpaří a filtrace se opakuje, čímž se ve výtěžku 80 % získá 70,3 g výsledného diallylaminu jako hnědožlutý olej s dostatečnou čistotou podle NMR-spektra.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,225 (br. d, $J=5,9$ Hz, 1H), 6,98 (br. dd, $J=5,1$, 2,8 Hz, 1H), 6,94 až 6,92 (m, 1H), 5,99 až 5,86 (m, 2H), 5,29 až 5,18 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,16 (dd, $J=6,3$, 0,9 Hz, 4H).

5-diallylaminomethylthiofen-2-sulfonylchlorid vzorce 269b

Roztok 6,2 g, 32,1 mmol thiofenu vzorce 269a s chráněnou alylovou skupinou v diethyletheru se zchladí na -70 °C lázní se suchým ledem a acetonem. Pak se v průběhu 2 minut přidá 21,38 ml, 1,5 M roztoku terc.butyllithia v pentanu (32,1 mmol), přičemž vnitřní teplota reakční směsi dočasně stoupne na -50 °C a směs se zbarví do oranžova. Po

10 minutách se nechá 2 minuty směsí probublávat oxid siřičitý, čímž dojde k okamžité tvorbě masivní sraženiny. Reakce se nechá zteplat na 0 °C a přidá se suspenze 4,63 g, 32,1 mmol NCS ve 20 ml THF, čímž se suspenze zbarví purpurově. Po 45 minutách při teplotě místnosti se směs zfiltruje přes oxid křemičitý, jako eluční činidlo se užije ethylacetát. Po opaření, zředění směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:5 a po filtraci přes oxid křemičitý se tímto způsobem ve výtěžku 53 % získá 5,0 g výsledného sulfonylchloridu vzorce 269b jako světle hnědý olej, který se užije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

N,N-diallyl-N-({5-(4-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)amin vzorce 269c

Roztok 731 mg, 2,37 mmol 4-(3-trifluoromethansulfonyl-fenylamino)piperidinu v 0,5 ml, 3,58 mmol triethylamidu ve 20 ml methyldichloridu se při teplotě 23 °C zpracovává působením dialylaminosulfonylchloridu vzorce 269b. Po 5 minutách se vytvoří hustá sraženina a směs se míchá přes noc i v případě, že je reakce dovršena v průběhu několika minut. Po zředění 50 ml methyldichloridu, promytím vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušení síranem hořečnatým a odpařením se získá surový produkt, který se zfiltruje přes silikagel při použití ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 1:1, čímž se ve výtěžku 86 % získá 1,15 g výsledného bisallylaminu, který se užije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

2-hydroxy-N-({5-[(4-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-

-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid vzorce 269

Roztok 1,15 g, 2,04 mmol bisallylaminu vzorce 269c, 637 mg, 4,08 mmol kyseliny N,N'-dimethylbarbiturové NDMBA a 110 mg, 0,096 mmol Pd(PPh₃)₄ ve 20 ml methylenchloridu se zbaví plynů probubláváním argonem po dobu 10 minut. Reakční směs se míchá 3 dny při teplotě 23 °C, pak se zahustí, zředí se 12 ml DMF a přidá se 290 mg, 2,10 mmol kyseliny salicylové, 283 mg, 2,10 mmol 1-hydroxybenzotriazolu HOBt a 402 mg, 2,10 mmol N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimidu EDC, pak se směs nechá 24 hodin stát při teplotě 23 °C. Po této době se směs zředí ethylacetátem, promyje se vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá surový 3-hydroxybenzamid. Tato látka se čistí preparativní HPLC v reverzní fázi (C8, voda a methylcyanid 60:40 až 0:100 v průběhu 40 minut, teplota místnosti, 23 minut), po lyofilizaci se ve výtěžku 38 % ze sloučeniny 269c získá 466 mg výsledného 3-hydroxybenzamidu ve formě bílého prášku.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,1 (s, 1H), 9,48 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,18 až 7,10 (m, 3H), 6,93 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,91 (td, J=8,4, 1,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J=5,8, Hz, 2H), 3,57 až 3,47 (br. d, J=12,1, 2H), 3,52 až 3,35 (br. m., 1H), 2,62 (t, J=10,4 Hz, 2H), 2,07 (s, 1,2H, zbytek CH₃CN), 2,02 až 1,92 (br. d, J=10,4 Hz, 2H), 1,47 (qd, J≈11,2, 3,6 Hz, 2H).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 167,52 (s, C=O), 158,36 (s), 148,98 (s), 147,85 (s), 132,83 (d), 132,74 (s), 131,47 (d), 130,00 (d),

128,98 (s), 127,09 (d), 125,52 (d), 124,52 (d), 124,83 (s), 118,92 (q, zbytek CH₃CN), 118,34 (q, J=326 Hz, CF₃), 117,75 (d), 116,24 (d), 115,23 (d), 114,19 (q), 111,33 (d), 45,93 (d), 43,66 (t), 36,66 (t), 29,18 (t), 0,00 (s, zbytek CH₃CN).
M/Z APCI: 604 (M+1), 602 (M-1). HPLC při teplotě místnosti = 6,60 minut (metoda a).

Elementární analýza pro C₂₄H₂₄F₃N₃C₂S₃·0,3 CH₃CN·1,0 H₂O

vypočteno	C 47,53	H 4,36	N 7,44 %
nalezeno	C 47,41	H 4,09	N 7,49 %

Při svrchu uvedeném postupu je možno kyselinu salicylovou nahradit jinými karboxylovými kyselinami, jako jsou kyselina 4-chlorobenzoová, 4-nitrobenzoová, 3-nitrobenzoová, 3-methoxybenzoová, 5-nitro-1H-pyrazol-3-karboxylová, 2-hydroxynikotinová, 2-merkaptonikotinová, 3,4-dihydroxybenzoová nebo 2-pikclínová.

Obdobným způsobem jako ve svrchu uvedených příkladech je možno připravit také sloučeniny z následující tabulky, v tabulce jsou uvedeny také údaje pro HPLC a hmotovou spektroskopii uvedených látek.

Příklad	Název	HPLC t. míst.	Čisto- ta	HPLC gradient	Hmotové spektrum M+1	Hmotové spektrum M
---------	-------	------------------	--------------	------------------	----------------------------	--------------------------

270	N-[(5-([4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	5.55	91.6	a	512	510
271	N-[(5-([4-(1H-1,2,3-	5.6	89.4	a	498	496

	-benzotriazol-1- -yl)piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl}-2- -hydroxybenzamid					
272	N-([5-([4-[4-(1,3-dithiolan- -2-yl)anilino]piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-3-nitrobenzamid	5.74	88.1	a	605	603
273	3-methoxy-N-([5-([4-(3- -methoxyanilino]piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	4.58	88.6	a	516	514
274	3-methoxy-N-([5-([4-[3- -(trifluoromethyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-benzamid	6.5	97.5	a	554	552
275	N-([5-([4-[3- -(dimethylamino)anilino]- piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-3-methoxy- -benzamid	4.4	83.1	a	530	528
276	3-methoxy-N-([5-([4-(3- -propylanilino]piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]benzamid	5.29	93.3	a	528	526
277	3-methoxy-N-([5-([4-[3- -(methylsulfonyl)-anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-benzamid	5.59	95.7	a	564	562
278	3-methoxy-N-([5-([4-[3- -(methylsulfanyl)anilino]- -piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-benzamid	5.5	97	a	532	530
279	N-([5-([4-[3- -(aminosulfonyl)anilino]- piperidin-1- -yl)sulfonyl}thien-2- -yl)methyl]-3-methoxy- -benzamid	5.2	93.8	a	565	563
280	methyl 3-([1-([5-([3- -methoxybenzoyl)amino]-	5.76	96.8	a	544	542

	-methyl}thien-2- -yl)sulfonyl]piperidin-4- -yl}amino)-benzoate					
281	N-([5-([4-[3- -(aminokarbonyl)anilino]- piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-3-methoxy- -benzamid	4.08	95.4	a	529	527
282	3-methoxy-N-([5-([4-(2- -methoxyanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]benzamid	4.58	90.2	a	516	514
283	N-([5-([4-[3- -nitroanilino]piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-3- -methoxybenzamid	6.44	89.3	a	531	529
284	3-methoxy-N-([5-([4-[2- -(trifluoromethyl)anilino]- piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-benzamid	7.15	96.9	a	554	552
285	N-([5-([4-[2- -nitroanilino]piperidin-1- -yl)sulfonyl]-thien-2- -yl)methyl]-3- -methoxybenzamid	6.59	95.2	a	531	529
286	N-([5-([4-[4- -(aminokarbonyl)anilino]- piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-3-methoxy- -benzamid	4.57	95.2	a	529	0
287	N-([5-([4-[4-(1,3-dithiolan- -2-yl)anilino]piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-3-methoxy- -benzamid	5.64	96.6	a	599	597
288	N-([5-([4-[3- -chloroanilino]piperidin-1- -yl)sulfonyl]-thien-2- -yl)methyl]-3- -methoxybenzamid	6.57	97.7	a	520	518
289	N-([5-([4-[4- -chloroanilino]piperidin-1-	6.86	100	a	520	518

	-yl)sulfonyl}-thien-2- -yl)methyl]-3- -methoxybenzamid					
290	3-methoxy-N-({5-[(4-{4- -[(trifluoromethyl)- -sulfonyl]anilino}piperidin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl)benzamid	6.88	98	a	618	616
291	N-({5-[(4-{3- -[amino(imino)methyl]- anilino}-piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl)-3- -methoxybenzamid	4.18	91.3	a	528	526
292	N-({5-[(4-{3-[(2- -hydroxyethyl)sulfonyl]- anilino}-piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl)-3- -methoxybenzamid	5.11	92.2	a	594	592
293	3-methoxy-N-({5-[(4-{3- -[(trifluoromethyl)- sulfonyl]-anilino}piperidin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl)-benzamid	6.55	88.1	a	618	616
294	N-({5-[(4-anilinopiperidin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl)-3- -methoxybenzamid	4.52	88.5	a	486	484
295	3-methoxy-N-({5-[(4-{3- -[(trifluoromethyl)- sulfanyl]-anilino}piperidin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl)-benzamid	6.54	92.9	a	586	584
296	N-[(5-[(4-(4- -hydroxyanilino)piperidin-1- -yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl]-3- -methoxybenzamid	3.98	88	a	502	500
297	3-nitro-N-({5-[(4-{3- -[(trifluoromethyl)- sulfanyl]-anilino}piperidin- -1-yl)sulfonyl]thien-2- -yl)methyl)-benzamid	7.23	88	a	601	599
298	4-nitro-N-({5-[(4-{3- -[(trifluoromethyl)-	7.28	90.4	a	601	599

	sulfanyl]-anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid					
299	N-[(5-{[4-(2-hydroxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	4.12	89.8	a	502	500
300	3-methoxy-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid	4.15	92.7	a	488	486
301	N-[[5-([4-[(3-aminopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	3.96	93.1	a	502	500
302	N-[(5-{[4-[(3-nitropyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	6.22	100	a	532	530
303	N-[[5-([4-[(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzothien-5-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	5.04	98.5	a	576	574
304	N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	4.81	97.1	a	526	524
305	3-methoxy-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	5.99	99	a	528	526
306	3-methoxy-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	5.15	97.9	a	528	526
307	N-[(5-{[4-(3-terc.butylanilino)-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-	5.41	98.9	a	542	540

	-yl)methyl]-3-methoxybenzamid					
308	N-({5-[(4-[(3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-methoxybenzamid	7.23	96.1	a	589	587
309	3-methoxy-N-({5-[(4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]-piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid	5.25	94.9	a	553	551
310	N-[(5-[(4-[(1,1'-biphenyl]-3-ylamino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	5.82	97.1	a	562	560
311	3-methoxy-N-[(5-[(4-(3-propylphenoxy)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	7.55	78.7	a	529	527
312	3-methoxy-N-({5-[(4-[3-(morpholin-4-yl)sulfonyl]-anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid	5.85	96.9	a	635	633
313	3-methoxy-N-[(5-[(4-(2-phenylethyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	7.2	98.3	a	499	497
314	N-[(5-[(4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	5.77	97.6	a	576	574
315	3-methoxy-N-[(5-[(4-(3-phenylpropyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid	4.33	99.7	a	514	512
316	3-methoxy-N-({5-[(4-[(4-(trifluoromethyl)-pyrimidin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid	5.69	100	a	556	554

317	N-[(5-{[4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)-piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	4.76	91.7	a	584	582
318	N-[(5-{[4-(3-{[(butylamino)sulfonyl]-anilino}-piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	5.77	99.3	a	621	619
319	N-[(5-{[4-(3-ethylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid	4.54	94.4	a	514	512
320	3-methoxy-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid	5.02	88.2	a	540	538
321	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-5-nitro-1H-pyrazole-3-karboxamid	5.12	96.2	a	517	515
322	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-karboxamid	4.15	93	a	499	497
323	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-karboxamid	4.43	85.8	a	515	513
324	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3,4-dihydroxybenzamid	4.62	89.1	a	514	512

325	N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]pyridin-2-karboxamid	5.22	98.9	a	483	481
-----	--	------	------	---	-----	-----

Příklad 326. Způsob výroby N-[(5-{[4-(hexyloxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid vzorce 326

N,N-diallyl-N-[(5-{[4-(hexyloxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]amin vzorce 326a

K roztoku 190 mg, 1,88 mmol 4-hydroxypiperidinu a 0,87 ml, 5,13 mmol DIEA v 10 ml methylenchloridu se přidá roztok 500 mg, 1,71 mmol 5-([1-(4-chlorofenyl)methanoyl]-amino)methyl)thiofen-2-sulfonylchloridu 1b v horkém DCE. Reakční směs se míchá 4 hodiny, pak se přidá 100 ml ethylacetátu a přebytek aminu se odstraní extrakcí 1 N roztokem HLC. Meziprodukt sulfonamidu se užije bez dalšího čištění tak, že se 300 mg, 0,84 mmol tohoto meziproduktu rozpustí pod argonem v bezvodém DMF. Pak se v pevné formě přidá 60 mg hydridu sodíku ve formě 50% suspenze v parafinové oleji (1,01 mmol). Reakční směs změni barvu do oranžova. Pak se směs ještě 15 minut míchá nebo se míchá tak dlouho, až již není možno pozorovat vývoj plynu. Ke vzniklému roztoku se přidá 356 mg, 1,68 mmol jodhexanu v roztoku v 1 ml DMF a reakční směs se zahřívá přes noc na 70 °C. Pak se DMF odpaří do sucha a surový produkt se rozpustí v methylenchloridu. Organická vrstva se 2krát promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Surový produkt se čistí na silikagelu při použití cyklohexanu a ethylacetátu 3:1 jako

elučního činidla, čímž se ve výtěžku 59 % získá 210 mg čisté sloučeniny 326a jako bezbarvý olej.

N-[(5-{[4-(hexyloxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid vzorce 326

Roztok 134 mg, 0,3 mmol sloučeniny 326a, 94 mg, 0,6 mmol kyseliny 1,3-dimethylbarbiturové a 12 mg, 0,01 mmol tetrakis(trifenyfosfin)paladia se míchá pod argonem ve 3 ml methyldichloridu. Průběh reakce se sleduje pomocí HPLC až do spotřebování veškerého výchozího materiálu. Pak se surová reakční směs odpaří do sucha a surový produkt se rozpustí v bezvodém THF. K roztoku se přidá 230 mikrolitrů, 1,5 mmol DIEA a 51 mg, 0,3 mmol 3-anisoylchloridu. Reakční směs se míchá ještě 3 hodiny, pak se přidá ethylacetát a organická vrstva se extrahuje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, 0,1 N roztokem HCl a nasyceným roztokem chloridu sodného. Bezvodý roztok se odpaří a čistí se rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu 7:3 jako elučního činidla. Výsledný produkt vzorce 326 se získá ve výtěžku 37 % a v množství 54 mg ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,43 až 7,25 (m, 4H), 7,15 až 7,05 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,83 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,35 (d, $J=6,6$, 2H), 3,35 až 3,23 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,70 až 1,50 (m, 5H), 1,30 až 1,20 (m, 8H), 0,87 (t, $J=6,8$, 3H), M/Z APCI: 495 (M+1).

Příklad 327. Způsob výroby N-[(5-{[4-(heptanoylpiperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid vzorce 327

Methyl-1-[(5-{[4-(dialylamino)methyl]thien-2-

-yl)sulfonyl)piperidin-4-karboxylát vzorce 327a

270 mg, 1,88 mmol 5-diallylaminomethylthiofen-2-sulfonylchloridu vzorce 229b a 0,88 ml, 5,13 mmol DIEA se rozpustí v 10 ml chloroformu. K tomuto roztoku se přidá 369 mg, 1,88 mmol methylisonipekotátu v 1 ml chloroformu. Reakční směs se 3 hodiny míchá, zředí se methyldichloridem a pak se extrahuje 0,1 N roztokem HCl, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití cyklohexanu a ethylacetátu 1:1 jako elučního činidla, čímž se ve výtěžku 65 % získá 440 mg produktu 327a ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,30 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 5,78 (m, 2H), 5,18 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,52 (m, 6H), 3,07 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,84 (m, 2H). M/Z APCI: 399,2 (M+1).

1-({5-[(diallyl-amino)methyl]thien-2-yl)sulfonyl}-N-methoxy-N-methylpiperidin-4-karboxamid vzorce 327b

390 mg, 1 mmol sloučeniny 327a a 148 mg, 1,52 mmol N,O-dimethylhydroxylaminu se míchá při teplotě -20°C v bezvodém THF a současně se pomalu přidá 1,65 ml 2 M roztoku isopropylmagnesiumchloridu v THF (3,23 mmol). Reakční směs se nechá v průběhu 30 minut zteplat na teplotu místnosti a pak se míchá ještě 30 minut při téže teplotě. Pak se reakce zastaví přidáním 20% roztoku chloridu amonného. Vodná vrstva se extrahuje terc.butylmethyletherem, organické vrstvy se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší

se síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití cyklohexanu a ethylacetátu 1:1 jako elučního činidla. Tímto způsobem se ve výtěžku 90 % získá 380 mg sloučeniny 327b ve formě bezbarvé pevné látky.

^1H NMR (DMSO d_6) δ 7,53 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=3,6$ 1H), 5,89 (m, 2H), 5,24 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (m, 5H), 3,15 (m, 7H), 2,74 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).

M/Z APCI: 428,1 (M+1).

1-[1-({5-[(diallylamino)methyl]thien-2-yl}sulfonyl)piperidin-4-yl]heptan-1-on vzorce 327c

376 mg, 0,88 mmol sloučeniny 327b se rozpustí v bezvodém THF a roztok se zchladí na -20 °C. K tomuto roztoku se při teplotě -20 °C po kapkách přidá 2,46 ml, 6,2 mmol 2 M roztoku hexyllithia v hexanu. Reakční směs se nechá v průběhu 3 hodin zteplat na teplotu místnosti a pak se vlije do 100 ml HCl s 5 % ethanolu. Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem, organické vrstvy se spojí, promyjí se 2 N roztokem NaOH a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Surový materiál se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití cyklohexanu a ethylacetátu 4:1 jako elučního činidla, čímž se ve výtěžku 47 % získá 186 mg sloučeniny 327c jako hnědavý olej.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,40 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=3,6$ 1H), 5,95 (m, 2H), 5,50 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 3,70 až 3,50 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,30 až 1,12 (m, 6H), 0,80 (t, $J=6,6$ Hz, 3H),

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

N-({5-[(4-heptanoylpiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-methoxybenzamid vzorce 327

Roztok 100 mg, 0,22 mmol sloučeniny 327c, 69 mg, 0,44 mmol kyseliny 1,3-dimethylbarbiturové a 12 mg, 0,01 mmol tetrakis(trifenylfosfin)paladia se míchá přes noc ve 3 ml methylenchloridu. Odstranění ochranné skupiny se sleduje pomocí TLC. Po úplném odštěpení ochranných skupin se rozpouštědlo odpaří do sucha, surový produkt se rozpustí v THF, přidá se 76 mikrolitrů, 0,33 mmol DIEA a pak se pomalu přidá ještě 38 mg, 0,22 mmol 3-anisoylchloridu v THF. Reakční směs se ještě 3 hodiny míchá, pak se zředí ethylacetátem a extrahuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organické vrstvy se vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Surová směs se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití cyklohexanu a ethylacetátu 1:1 jako elučního činidla, čímž se ve výtěžku 50 % získá ze sloučeniny vzorce 327 celkem 30 mg produktu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,40 až 7,10 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,70 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,27 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,13 (m, 8H), 0,74 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), M/Z APCI: 506,3 (M+1).

Příklad 328. Způsob výroby 4-chloro-N-[(5-([4-(3-propyylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl)-2-furyl)methyl]-benzamid vzorce 328

4-chloro-N-2-furylmethylbenzamid vzorce 328a

Roztok 3,2 g, 18,5 mol 4-chlorobenzoylchloridu v 50 ml bezvodého methylenchloridu se v průběhu 30 minut přidá k míchanému roztoku 2 g, 20,6 mol 2-furfurylaminu a 7 ml, 41 mol diisopropylethylaminu ve 200 ml methylenchloridu při teplotě 0 °C. Reakční směs se nechá v průběhu 3 hodin zteplat na teplotu místnosti. Pak se směs zředí 200 ml methylenchloridu, 2krát se promyje 1 N roztokem HCl, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří, čímž se ve výtěžku 83 % získají 4 g výsledného benzamidu jako bílá pevná látka.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,05 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,40 (dd, $J=3,7$, 1,1 Hz, 1H), 6,28 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J=5,6$ Hz, 2H).
M/Z APCI: 236,6 (M+1), 234,8 (M-1).

5-([1-(4-chlorofenyl)methanoyl]amino)methyl-furan-2-sulfonylchlorid vzorce 328b

494 mg, 4,24 mmol kyseliny chlorosulfonové v 10 ml methylenchloridu se po kapkách přidá k roztoku 500 mg, 2,12 mmol sloučeniny 9a ve 20 ml methylenchloridu při teplotě -80 °C. Směs se nechá v průběhu 5 hodin zteplat na teplotu místnosti. Přebytek kyseliny sulfonové se rozruší přidáním ledu a hydrogenuhličitanu sodného, pak se přidá 1,62 ml 40% vodného roztoku tetrabutylamoniumhydroxidu (2,54 mmol) a takto vytvořená sůl se extrahuje DCM. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří do sucha. Tímto způsobem se ve výtěžku 94 % izoluje 1,11 g

červeně zbarveného oleje, který se užije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

1,1 g, 1,97 mmol tetrabutylamonium sulfonátu, získaného jako meziprodukt, se rozpustí ve 20 ml DCM a propláchně argonem. Pak se přidá v pevné formě 410 mg, 1,38 mmol trifosgenu a pak ještě roztok 60 mikrolitrů DMF ve 2 ml DCM. Reakční směs se míchá pod argonem 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a surový olejový zbytek se čistí rychlou chromatografií při použití PE a ethylacetátu 2:1 jako elučního činidla. Tímto způsobem se ve výtěžku 69 % získá z hlavních frakcí celkem 450 mg výsledného sulfonylchloridu vzorce 328b.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,57 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,43 (t, b, 1H), 6,40 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J=6,0$ Hz, 2H).

4-chloro-N-[(5-([4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl)-2-furyl)methyl]benzamid vzorce 328

Sloučenina 328 se připraví způsobem pro výrobu sloučeniny vzorce 2. Ve výtěžku 82 % se získá 21 mg produktu. HPLC při teplotě místnosti = 5,34 minut (metoda a). M/Z APCI: 516,2 ($M+1$), 514,1 ($M-1$).

Obdobným způsobem jako v předchozích příkladech je možno připravit také sloučeniny z následující tabulky, v níž jsou uvedeny také údaje pro HPLC a pro hmotovou spektroskopii jednotlivých látek.

Příklad	Název	HPLC	Čisto-	HPLC	Hmotové	Hmotové
---------	-------	------	--------	------	---------	---------

		t. míst.	ta	gradient	spektrum M+1	spektrum M
329	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)methyl]benzamid	6.41	97.8	a	508	506
330	4-chloro-N-[(5-{[4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-2-furyl)methyl]benzamid	4.86	92	a	504	502
331	4-chloro-N-{[5-({4-[3-(trifluoromethyl)anilino]-piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl]methyl}benzamid	6.73	96.8	a	542	540
332	4-chloro-N-{[5-({4-[3-(dimethylamino)anilino]-piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl]methyl}benzamid	4.29	93.6	a	517	515
333	4-chloro-N-{[5-({4-[3-(methylsulfonyl)anilino]-piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl]methyl}benzamid	5.42	98	a	552	550
334	4-chloro-N-{[5-({4-[3-(methylsulfonyl)anilino]-piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl]methyl}benzamid	5.46	96	a	520	518
335	N-{[5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]-piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-furyl]methyl}-4-chlorobenzamid	5.08	94	a	553	551
336	methyl 3-({1-[(5-{[4-(4-chlorobenzoyl)amino]-methyl}-2-furyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)-benzoate	5.64	98	a	532	530
337	3-({1-[(5-{[4-(4-chlorobenzoyl)amino]-methyl}-2-furyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)benzamid	4.3	97.1	a	517	515
338	4-chloro-N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl}benzamid	6.22	87.4	a	519	517

	-furyl)methyl)benzamid					
339	4-chloro-N-[(5-([4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl]benzamid	4.56	98.4	a	504	502
340	4-chloro-N-[(5-([4-(2-(trifluoromethyl)anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl]benzamid	6.86	97.6	a	542	540
341	4-chloro-N-[(5-([4-(2-nitroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl]benzamid	6.29	97.9	a	519	517
342	4-chloro-N-[(5-([4-(4-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl]benzamid	5.88	98.1		508	506
343	4-chloro-N-[(5-([4-(4-(trifluoromethyl)anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl]benzamid	6.73	96.9		542	540
344	4-chloro-N-[(5-([4-(4-[(trifluoromethyl)-sulfonyl]-anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl)-benzamid	6.57	99.1		606	604
345	N-[(5-([4-(4-(aminokarbonyl)anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl)-4-chlorobenzamid	4.61	94.3		517	515
346	4-chloro-N-[(5-([4-(4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl]benzamid	5.55	96.7		578	576
347	N-[(5-([4-(3-[amino(imino)methyl]-anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl)-4-chloro-benzamid	4.07	94.5		516	514
348	4-chloro-N-[(5-([4-(3-[(trifluoromethyl)-sulfonyl]-anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-2-	6.77	94.7	a	606	604

	-furyl)methyl)-benzamid					
349	N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)-methyl)-4-chlorobenzamid	4.52	93.8		474	472
350	4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluoromethyl)sulfanyl]-anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]2-furyl)methyl)-benzamid	7.12	97	a	574	572

Příklad 351. Způsob výroby 4-chloro-N-({5-[(3{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}pyrrolidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid vzorce 351

4-chloro-N-[(5-{[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid vzorce 351a

K suspenzi 530 mg, 4,29 mmol R-3-pyrrolidinolhydrochloridu a 0,75 ml, 14,3 mmol DIEA ve směsi methylenchloridu a DMF 1:1 se přidá roztok 1,0 g, 2,86 mmol 5-({[1-(4-chlorofenyl)-methanoyl]amino}-methyl)-thiofen-2-sulfonylchloridu. Na konci přidávání se reakční směs míchá přes noc. Přidá se 100 ml ethylacetátu a přebytek aminu se extrahuje 1 N roztokem HCl, načež se směs promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha, čímž se ve výtěžku 99,9 % získá 1,14 g produktu 351a ve formě bezbarvé pěny.

^1H NMR (DMSO d_6) δ 9,34 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,40 až 3,20 (m, 5H), 3,00 (m, 1H), 3,35 až 3,23 (m, 3H), 1,80 až 1,60 (m, 2H), M/Z APCI: 401,2 (M+1), 398,9 (M-1).

4-chloro-N-({5-[(3-oxopyrrolidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl}methyl)benzamid 351b

36 mg, 0,28 mmol oxalylochloridu se při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ rozpustí v bezvodém methylenchloridu a pomalu se přidá 50 mikrolitrů, 0,6 mmol DMSO. Roztok se míchá 15 minut pod argonem. 100 mg, 0,25 mmol sloučeniny 351a se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a získaný roztok se po kapkách přidá ke svrchu uvedené reakční směsi při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se míchá ještě 15 minut při nízké teplotě a pak se přidá 0,21 ml, 1,25 mmol DIEA. Reakční směs se ještě 30 minut míchá při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak se nechá v průběhu 2 hodin zteplat na teplotu místnosti. Vytvoří se bílá pevná látka, reakce se zastaví přidáním vody a reakční směs se několikrát extrahuje methylenchloridem. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu 2:1 jako elučního činidla. Tímto způsobem se ve výtěžku 80 % získá 80 mg sloučeniny 351b jako bezbarvé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,72 (d, $J=8,7\text{ Hz}$, 2H), 7,46 (d, $J=3,8\text{ Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J=8,7\text{ Hz}$, 2H), 7,08 (d, $J=3,8\text{ Hz}$, 1H), 6,59 (t, $J=5,8\text{ Hz}$, 1H), 4,80 (d, $J=6,0\text{ Hz}$, 2H), 3,58 (t, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,54 (t, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H), 3,35 až 3,23 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,70 až 1,50 (m, 5H), 1,30-1,20 (m, 8H), 0,87 (t, $J=6,8\text{ Hz}$, 3H), M/Z APCI 399,0 ($M+1$), 397,2 ($M-1$).

4-chloro-N-({5-[(3-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}-pyrrolidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl}methyl)benzamid
vzorce 351

Sloučenina 351b se připraví podle protokolu 1, příkladu 110 a izoluje se ve výtěžku 84 % v množství 15 mg jako bezbarvá pevná látka. M/Z APCI: 609 (M+1), 607 (M-1).

Příklad 352. Způsob výroby 4-chloro-N-({5-[(4-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}azepan-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid vzorce 352

Sloučenina 352 se připraví podle protokolu 1, příkladu 110, ve výtěžku 47 % se izoluje 12 mg produktu ve formě bezbarvé pevné látky. M/Z APCI: 637 (M+1), 639 (M-1).

Příklad 353. Způsob výroby farmaceutických prostředků

V následujících příkladech je popsán způsob výroby farmaceutických prostředků podle vynálezu.

Léková forma 1 - tablety

Sulfonamidový derivát obecného vzorce I se ve formě suchého prášku smísí se suchým pojivem typu želatiny přibližně v hmotnostním poměru 1:2. Přidá se malé množství stearátu hořečnatého jako kluzná látka. Směs se zpracuje na tablety s hmotností 240 až 270 mg, obsahující 80 až 90 mg účinné látky, ke zpracování se užije tabletovací lis.

Léková forma 2 - kapsle

Sulfonamidový derivát obecného vzorce I se ve formě suchého prášku smísí se škrobem jako ředidlem přibližně

v hmotnostním poměru 1:1. Získaná směs se plní do kapslí po podílech 250 mg, 1 kapsle obsahuje 125 mg účinné látky.

Léková forma 3 - kapalina

Sulfonamidový derivát obecného vzorce I v množství 1250 mg jako účinná látka, 1,75 g sacharózy a 4 mg xanthanové gumy se smísí, směs se nechá projít sítím číslo 10 a pak se smísí s předem připraveným roztokem 50 mg směsi mikrokrytalické celulózy a sodné soli karboxymethylcelulózy v poměru 1:89 ve vodě. 10 mg benzoátu sodného, látka pro úpravu chuti a barvivo se zředí vodou a za míchání se přidají ke vzniklé směsi. Nakonec se směs doplní vodou na celkový objem 5 ml.

Léková forma 4 - tablety

Sulfonamidový derivát obecného vzorce I se ve formě suchého prášku smísí s pojivem typu suché želatiny v hmotnostním poměru přibližně 1:2. Jako kluzná látka se přidá malé množství stearátu hořečnatého. Pak se směs zpracuje na tablety s hmotností 450 až 900 mg a s obsahem 150 až 300 mg sulfonamidového derivátu v tabletovacím lisu.

Léková forma 5 - roztok pro injekční podání

Sulfonamidový derivát obecného vzorce I se rozpustí ve sterilním fyziologickém roztoku chloridu sodného s obsahem pufru v množství přibližně 5 mg/ml.

Příklad 354. Biologické zkoušky.

Účinnost sulfonamidových derivátů obecného vzorce I byla stanovena zkouškami *in vitro* a *in vivo*.

Zkoušky s JNK2 a 3 *in vitro*.

Tyto zkoušky byly prováděny na plotnách MTT s 96 vyhloubeními tak, že bylo inkubováno 0,5 mikrogramů rekombinantního, předem aktivovaného GST-JNK3 nebo GST-JNK2 s 1 mikrogramem rekombinantního, biotinylovaného GST-c-Jun a 2 mikrom $^{33}\text{gamma-ATP}$ (2 nCi/mikrolitr) v přítomnosti nebo nepřítomnosti sulfonamidových derivátů obecného vzorce I jako inhibitorů v reakčním objemu 50 mikrolitrů, směs obsahovala 50 mM tris-HCl o pH 8,0, 10 mM MgCl_2 , 1 mM dithiothreitolu a 100 mikrom NaVO_4 . Směs se inkubuje 120 minut při teplotě místnosti a pak se reakce zastaví přidáním 200 mikrolitrů roztoku, obsahujícího 250 mikrogramů kuliček SPA s obsahem streptavidinu (Amersham, Inc.), 5 mM EDTA, 0,1% Triton X-100 a 50 mikrom ATP ve fyziologickém roztoku chloridu sodného s fosfátovým pufrem. Po inkubaci 60 minut při teplotě místnosti se kuličky usadí odstředěním 5 minut při 1500 g, znovu se uvedou do suspenze ve 200 mikrolitrech PBS s obsahem 5 mM EDTA, 0,1% Triton X-100 a 50 mikrom ATP a radioaktivita se měří ve scintilačním počítači pro měření beta-záření po usazení kuliček svrchu uvedeným způsobem. V případě, že se místo GST-c-Jun užije biotinylovaný GST- γATF_2 nebo basický protein myelinu, je možno tuto zkoušku použít také ke stanovení inhibice předem aktivované p38 a ERK MAP kinázy.

Příklad	JNK3	NK2	p38	ERK2
37	0.68	1.19	>30	>30
84	0.86	1.30	>30	>30
86	0.80	1.05	>30	>30
91	0.15	0.64	>30	>30
109	0.23	0.59	>30	>30
110	0.11	0.31	>30	>30
120	0.40	0.56	>30	>30
131	0.71	2.23	>30	>30
155	0.53	0.50	>30	>30
168	0.89	1.20	>30	>30
204	0.17	0.22	>30	>30
211	0.27	0.39	>30	>30
271	0.36	0.22	>30	>30
285	0.19	0.23	>30	>30

Hodnoty, uvedené pro JNK2 a 3, p38 a ERK2 jsou hodnoty IC_{50} v mikrom, jde o množství, nutné pro dosažení 50% inhibice cílové látky, například JNK2. Ze svrchu uvedené tabulky je zřejmé, že zkoumané látky obecného vzorce I mají statisticky významný účinek na JNK2 a 3, avšak prakticky žádný účinek na p38 a ERK2, což znamená, že mají selektivní inhibiční účinek.

Kultura sympatických neuronů a zkouška na přežití

Neurony sympatiku z horních krčních ganglií SCG novorozených krys (p4) se nanesou na plotny s hustotou 10^4

buněk/cm², užijí se plotny MTT se 48 vyhloubeními, opatřené povlakem kolagenu z krysího ocasu, neurony se pěstují v prostředí podle Leibowitze, které obsahuje 5 % krysího séra, 0,75 mikrogramů/ml NGF 7S (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN.) a 10⁵ M arabinosinu. Uhynutí buněk se indukuje ve dni 4 po nanesení na plotny tak, že se kultura vystaví působení prostředí, které obsahuje 10 mikrogramů/ml protilátky proti NGF (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN.), prostředí neobsahuje NGF ani arabinosin, zkouška se provádí v přítomnosti nebo nepřítomnosti sulfonamidových derivátů jako inhibitorů. 24 hodin po indukci uhynutí buněk se stanoví životaschopnost buněk tak, že se kultura 1 hodinu inkubuje při teplotě 37 °C v roztoku 0,5 mg/ml 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenylnitrazoliumbromidu, MTT. Po inkubaci v MTT se buňky znovu uvedou do suspenze v DMSO, přenesou se na plotny MTT s 96 vyhloubeními a životaschopnost buněk se vyhodnotí měřením optické hustoty při 590 nm.

Výsledky této zkoušky s různými sloučeninami prokazují, že sulfonamidové deriváty obecného vzorce I chrání alespoň část neuronů od uhynutí (procento přežívajících neuronů je 10 až 80).

Zkouška na uvolnění IL-2.

Buňky Jurkat, to znamená buňky buněčné linie lidských leukemických T-buněk (American Typ Culture Collection TIB 152) se pěstují v prostředí RPMI 1640 (Gibco, BRL), doplněném 10 % FCS, aktivovaného teplem, glutaminem a prostředkem Penstrep. Buněčná suspenze v prostředí se zředí na 2x10⁶

buněk/ml. Buňky se pak nanesou v množství 2×10^5 buněk/vyhloubení na plotny s 96 vyhloubeními s obsahem různých koncentrací zkoumané látky (konečná koncentrace sloučenin je 10, 3, 1, 0,3 nebo 0,1 mikrom). Směs se inkubuje 30 minut při teplotě 37 °C ve vlhké atmosféře s obsahem oxidu uhličitého. Buňky se pak zpracovávají působením 10 mikrolitrů směsi PMA + ionomycinu (konečná koncentrace 0,1 a 1 mikrom) ve všech vyhloubeních s výjimkou negativních kontrol. Ve vyhloubeních bez zkoumaných látek se navíc přidá 10 mikrolitrů RPMI s 2 % DMSO (=0,1 % konečné koncentrace). Buňky se inkubují 24 hodin při teplotě 37 °C, pak se supernatant izoluje a použije k provedení zkoušky IL-2 ELISA. V případě, že supernatant není použit téhož dne, je nutno jej zmrazit na -20 °C.

Zkouška IL-2 ELISA

Zkouškou ELISA se sleduje uvolnění IL-2 do prostředí z buněk Jurkat, stimulovaných PMA + ionomycinem v přítomnosti nebo nepřítomnosti zkoumaných látek. Postup je dále uveden.

Roztoky:

Promývací pufr: PBS-Tween 0,05%

Ředidlo: PBS-Tween 0,05%

Roztok pro substrát: kyselina citronová 0,1 M/ Na_2HPO_4 0,1 M

Roztok k zastavení reakce: H_2SO_4 20%

Páry protilátek/standard:

Ze systémů R&D

Monoklonální protilátka proti lidskému IL-2 (MAB602)

(zachycení)

Biotinylovaná protilátka proti lidskému IL-2 (BAF202)

(detekce)

Rekombinantní lidský IL-2 (202-IL-010) (standard)

Příprava ploten:

100 mikrolitrů protilátky pro zachycení, zředěné PBS při koncentraci 5 mikrogramů/ml se přenesou na plotnu ELISA s 96 vyhloubeními a inkubuje přes noc při teplotě místnosti.

Obsah každého vyhloubení se odsaje a vyhloubení se 3krát promyje promývacím pufrem. Po posledním promytí se plotna navlhčí.

1. Přidá se 200 mikrolitrů PBS-10 % FCS. Směs se inkubuje 1 hodinu při teplotě místnosti.
2. Opakuje se promývací stupeň 2.

Provedení zkoušky:

1. Přidá se 100 mikrolitrů vzorku nebo standardu (2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25 pg/ml) a směs se inkubuje 2 hodiny při teplotě místnosti.
2. Plotna se třikrát promyje.
3. Přidá se 100 mikrolitrů biotinylované protilátky proti lidskému IL-2 v koncentraci 12,5 ng/ml. Směs se inkubuje 2 hodiny při teplotě místnosti.
4. Plotna se třikrát promyje.
5. Přidá se 100 mikrolitrů streptavidin-HRP (Zymed 43-4323) ředění 1:10 000. Směs se inkubuje 30 minut při teplotě místnosti.
6. Plotna se třikrát promyje.

7. Přidá se 100 mikrolitrů roztoku substrátu (kyselina citronová/ Na_2HPO_4 1:1 + H_2O_2 1:2000 + OPD). Směs se inkubuje 20 až 30 minut při teplotě místnosti.
8. Do každého vyhloubení se přidá 50 mikrolitrů roztoku pro zastavení reakce.
9. Stanoví se optická hustota při použití odečítacího zařízení pro mikrotitrační plotny, nastaveného na 450 nm s opravou při 570 nm.

V následující tabulce jsou shrnuty výsledky těchto zkoušek při použití různých zkoumaných látek.

Příklad	Inhibice produkce IL-2 v procentech při $3\mu\text{M}$
37	> 30
84	> 30
86	> 30
91	> 30
109	> 30
110	> 30
120	> 30
131	> 30
155	> 30
168	> 30
204	> 30
211	> 30
271	> 30
285	> 30

Zkouška na C-Jun

Buněčná kultura

Buňky Hlr c-Jun HeLa se pěstují v prostředí DMEM s vysokým obsahem Glc, doplněném 10 % FCS (Sigma), 2 mM glutaminu (Gibco), P/S, hygromycinem b 100 mikrogramů/ml a G418 250 mikrogramů/ml.

Příprava buněčných kultur

Buněčná banka

Buňky se skladují ve zmraženém skladu ve zkumavkách pod kapalným dusíkem v objemu 1,8 ml buněčné suspenze v živném prostředí, které obsahuje 10 % dimethylsulfoxidu. Buňky se v kultuře udržují přes nejvýš 20 pasáží.

Roztátí buněčné kultury

V případě potřeby se zmrazené buňky nechají rychle roztát při teplotě 37 °C ve vodní lázni za jemného protřepávání až do téměř úplného roztátí. Pak se buněčná suspenze přidá do 10 ml živného prostředí.

Buněčná suspenze se pak 5 minut odstředí při 1200 otáčkách za minutu, supernatant se odstraní a usazenina buněk se znovu uvede do suspenze v živném prostředí a přidá do láhve s plochou 175 cm² pro pěstování buněk s obsahem 25 ml živného prostředí. Lahve se pak inkubují při teplotě 37 °C v atmosféře s 5 % oxidu uhličitého.

Pasážování buněk

Buňky se seriově pasážují nebo přeočkovávají v případě, že vznikne vrstva buněk, která je z 80 % souvislá.

Živné prostředí se z lahve odstraní a vrstva buněk se promyje 10 až 15 ml PBS s fosfátovým pufrem.

K vrstvě buněk se přidá roztok trypsinu a EDTA, lahev se inkubuje při teplotě 37 °C a v určitých intervalech se láhví pohybuje k oddělení buněk. Úplné oddělení buněk a rozdělení jejich shluků se potvrdí sledování v mikroskopu. Buňky se pak znovu uvedou do suspenze v 10 ml úplného živného prostředí a odstředí se 5 minut při 1200 otáčkách za minutu.

Supernatant se odloží a buňky se znovu uvedou do suspenze v živném prostředí a zředí se v poměru 1:5 v lahvích s plochou 175 cm² pro pěstování buněk.

Den 0 ráno

Příprava buněk pro transfekci

Buňky z lahví, v nichž byly vypěstovány téměř souvisle kultury buněk se oddělí a jejich shluky se rozruší působením trypsinu, jak bylo popsáno svrchu.

Buňky se znovu uvedou do suspenze v živném prostředí a spočítají.

Buněčná suspenze se zředí živným prostředím na koncentraci $3,5 \times 10^6$ buněk/ml a 1 ml, mikrolitr buněčné suspenze se uloží do 2 ploten s průměrem 10 cm a s obsahem 9 ml živného prostředí.

Plotny se inkubují při teplotě 37 °C ve vlhké atmosféře s obsahem 5 % oxidu uhličitého ve vzduchu.

Den 0 večer

Transfekce

Kontrola: 0,2 mikrogramy pTK Renilla, 5,8 mikrogramu pBluescript KS, 500 mikrolitrů OPTIMEM (Gibco), 18 mikrolitrů Fugene 6

Indukce: 0,1 mikrogramů pMEKK1, 0,2 mikrogramů pTK Renilla, 5,7 mikrogramů pBluescript KS, 500 mikrolitrů OPTIMEM, 18 mikrolitrů Fugene 6, 30 minut, teplota místnosti.

Směs pro transfekci se přenese na buňky na plotnách. Plotny se pak inkubují přes noc při teplotě 37 °C ve zvlhčené atmosféře s 5 % oxidu uhličitého ve vzduchu.

Den 1

Připraví se plotna s 96 vyhloubeními s obsahem 100 mikrolitrů živného prostředí v 1 vyhloubení.

Negativní kontrola (nosné prostředí): 2 mikrolitry DMSO se přidají ke 100 mikrolitrům živného prostředí ve trojím opakování.

Zkoumaná látka: 2 mikrolitry zásobního roztoku sloučeniny Hit se přidají ke 100 mikrolitrům živného prostředí ve trojím opakování.

Buňky po transfekci se zpracovávají působením trypsinu a znovu se uvedou do suspenze ve 12 ml živného prostředí. 100 mikrolitrů výsledného ředění se přidá do každého vyhloubení plotny s 96 vyhloubeními.

Plotna se inkubuje přes noc při teplotě 37 °C ve vlhké atmosféře s 5 % oxidu uhličitého ve vzduchu.

Ředění sloučeniny Hit

Zásobní koncentrace sloučeniny Hit jsou následující:

3, 1 a 0,1 mM ve 100% DMSO.

Den 2

Provedení zkoušky

Systém k provedení zkoušky s luciferázouTM (Promega)

Živné prostředí se z plotny odstraní a buňky se dvakrát promyjí 100 mikrolitry PBS. Oplachovací roztok se úplně odstraní a pak se nanese reakční činidlo PLB. Do každého vyhloubení plotny se přidá 5 mikrolitrů 1x PLB. Plotny se pak uloží na desku orbitálního třepacího zařízení za jemného kývání a protřepávání k zajištění úplného a rovnoměrného pokrytí monovrstvy buněk naneseným 1x PLB. Buňky se ponechají na plotnách na kývající se desce 15 minut při teplotě místnosti. Pak se 20 mikrolitrů lysátu přenese na bílou opakní plotnu s 96 vyhloubeními a provede se odečtení pomocí luminometru.

- vstříkne se 50 mikrolitrů reakčního činidla II na luciferázu, vyčká se 5 sekund a odečítá se 10 sekund,
 - vstříkne se 50 mikrolitrů reakčního činidla Stop & Glo^R, vyčká se 5 sekund a odečítá se 10 sekund.
- Ověří se RLU luciferáza/RLU Renilla 1000

V následující tabulce jsou shrnuty výsledky uvedené zkoušky při použití různých zkoumaných látek.

Příklad	Inhibice v % při 10 μ M
37	> 30
84	> 30
86	> 30
91	> 30
109	> 30
110	> 30
120	> 30
131	> 30
155	> 30
168	> 30
204	> 30
211	> 30
271	> 30
285	> 30

Endotoxinový šok, vyvolaný LPS u myši

Schopnost inhibitorů JNK obecného vzorce I významně snížit koncentraci zánětlivých cytokinů, vyvolaných LPS je možno prokázat následující zkouškou.

LPS (S. abortus-Galanos Lab.) se stříkne nitrožilně v množství 200 mikrogramů/kg myším samcům C57BL/6 k vyvolání endotoxinového šoku, nitrožilně se podají v objemu 10 ml/kg zkoumané látky v množství 0,1, 1 nebo 10 mg/kg nebo se podá

200 μ M chloridu sodného 15 minut před podáním LPS. Heparinozovaná krev se odebere z orbitální žilní pleteně v různých časových intervalech po podání LPS, krev se odstředí 10 minut při 9000 otáčkách za minutu při teplotě 4 °C, čímž se získá supernatant pro měření produkce cytokinů pomocí zkušebního balíčku pro provedení zkoušky ELISA, například IFN γ (Duoset R&D Ref. DY485). Zkoumané látky měly významnou schopnost snížit produkci cytokinů, spojených se zánětlivou reakcí.

Globální ischemie u gerbilů

Schopnost inhibitorů JNK obecného vzorce I chránit buňky před uhynutím při mrtvici je možno prokázat následující zkouškou.

1. Postup

Chirurgický zákrok:

- Anestezie: halothan nebo isofluran 0,5 až 4%.
- Oholí se hrdlo a kůže se nařízne.
- Obě společné krkavice, levá i pravá se uvolní.
- Tepny se uzavřou na 5 minut pomocí mikrosvorek.
- Rána se dezinfikuje Betadinem^R a zašije při použití Autoclip^R nebo Michelových háčků.
- Zvířata se uloží pod zahřívací žárovku do procitnutí.
- Zvířata se uloží do jednotlivých klecí.

Usmrcení zvířat

Zvířata se usmrtí 7 dnů po vyvolání ischemie, a to oddělením hlavy nebo předávkováním pentobarbitolu a vyjme se mozek.

Histologické parametry

- Mozek se zmrazí v isopentanu na -20 °C.
- Hippocampus se nařeže zmrazovacím mikrotomem (20 µm).
- Řezy se barví kresylvioletí a/nebo metodou TUNEL.
- Poškození se vyhodnotí v oblastech CA1/CA2 hippocampu
 - modifikovaným skóre Gerhard & Boast nebo
 - počítáním buněk v oblastech CA1/CA2.

Biochemické parametry

- Uskuteční se mikrořezy mozkových struktur.
- Stanoví se parametry: fragmentace DNA, průnik mléčnanu a vápníku.
- Analytické metody: ELISA, kolorimetrie, enzymologické postupy, radiometrie.

2. Léčení

Pokusným zvířatům se podá zkoumaná látka nebo nosné prostředí 15 minut po reperfusi, obvykle 5 až 10 minut po probuzení z anestezie.

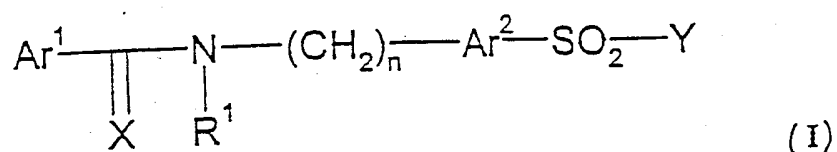
K pokusu bylo užito 50 zvířat v 5 skupinách po 10 zvířatech, skupina A byla kontrolní, skupinám B až D byla podána zkoumaná látka ve 3 dávkách a skupině E byla podána referenční sloučenina ketamin 3x120 mg/kg intraperitoneálně nebo kyselina orotová 3x300 mg/kg intraperitoneálně.

Po podání zkoumaných látek bylo možno pozorovat jejich schopnost chránit nervové buňky před apoptózou v průběhu vyvolané globální ischemie.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I



kde

Ar¹ a Ar² se nezávisle volí ze substituovaných nebo nesubstituovaných arylových nebo heteroarylových skupin,
 X znamená O nebo S, s výhodou O,
 R¹ znamená atom vodíku nebo C1-C6alkyl nebo tvoří spolu s Ar¹ substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 6-členný nasycený nebo nenasycený kruh,
 n znamená celé číslo 0 až 5, s výhodou 1 až 3 a zvláště 1,
 Y znamená nesubstituovaný nebo substituovaný 4 až 12-členný nasycený cyklický nebo bicyklický alkyl s obsahem alespoň jednoho atomu dusíku, přičemž jeden atom dusíku v tomto kruhu je vázán na sulfonylovou skupinu za vzniku sulfonamidu, za předpokladu, že v případě, že Ar¹ znamená 4-chlorfenyl, X znamená O, R¹ znamená atom vodíku, Ar² znamená thienyl a Y znamená piperazinovou skupinu, L¹ má odlišný význam od difenylmethylové, benzo[1,3]dioxol-5-yl-methylové, 4-methoxyfenolové, 2-hydroxyethylové, methylové, 4-chlorfenylmethylové skupiny a v případě, že Y znamená 3-methylpiperazinovou skupinu, má L¹ odlišný význam od

4-chorfenylmethylové skupiny a v případě, že Y znamená piperazino-3,5-dion, má L^1 odlišný význam od 2-fenylethylové skupiny,

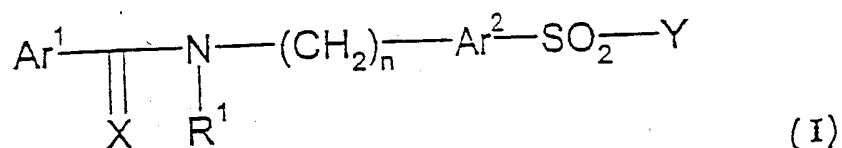
a za dalšího předpokladu, že v případě, že Ar^1 znamená 4-chlorfenyl, X znamená O, L^1 znamená atom vodíku, Ar^2 znamená thienyl a Y znamená piperidinovou skupinu, přičemž L^1 znamená atom vodíku, má L^2 odlišný význam od 2-hydroxyethylvé skupiny,

za dalšího předpokladu, že v případě, že Y znamená piperidinovou nebo pyrrolidinovou skupinu, substituovanou v poloze beta dusíkového atomu piperidinové nebo pyrrolidinové skupiny benzo[5,6]cyklopta[1,2b]pyridinovou skupinou nebo benzo[5,6]cyklohept(3,4)en[1,2b]pyridinovou skupinou, Ar^2 znamená thienyl, X znamená atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku a $n = 1$, má Ar^1 odlišný význam od fenylové skupiny,

za dalšího předpokladu, že v případě, že X znamená atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku a $n = 1$, přičemž Y znamená piperazinovou skupinu, není tato piperazinová skupina substituována na atomu dusíku v poloze para skupinou, obsahující benzamidinovou skupinu nebo její chráněnou formu, za dalšího předpokladu, že jsou vyloučeny následující sloučeniny 2-{{2-(benzoylaminomethyl)-thiofen}-5-sulfonyl}-1,2,3,5,6,7-hexahydro-N,N-dipropylcyklopent[f]isoindol-6-amin a N-[[5-[[7-kyano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-yl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-3-yl]sulfonyl]-2-thienyl]methyl]benzamid a jeho hydrochlorid, a konečně za předpokladu, že v případě, že X znamená atom kyslíku a Y znamená 4 až 8-členný nasycený cyklický alkyl obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, pak Y nenese substituent

(C=O)N(R,R') v poloze alfa na atomu dusíku sulfonamidové skupiny,
jakož i geometrické isomery, opticky aktivní formy,
diastereomery, racemáty a farmaceuticky přijatelné soli
těchto látek.

2. Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I



kde

Ar¹ a Ar² se nezávisle volí ze substituovaných nebo
nesubstituovaných arylových nebo heteroarylových skupin,
X znamená O nebo S, s výhodou O,
R¹ znamená atom vodíku nebo C1-C6alkyl nebo tvoří spolu s Ar¹
substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 6-členný nasycený
nebo nenasycený kruh,
n znamená celé číslo 0 až 5, s výhodou 1 až 3 a zvláště 1,
Y znamená nesubstituovaný nebo substituovaný 4 až 12-členný
nasycený cyklický nebo bicyklický alkyl s obsahem alespoň
jednoho atomu dusíku, přičemž jeden atom dusíku v tomto kruhu
je vázán na sulfonylovou skupinu za vzniku sulfonamidu pro
použití k léčebným účelům,
za předpokladu, že v případě, že Y znamená piperidinovou nebo
pyrrolidinovou skupinu, substituovanou v poloze beta
dusíkového atomu piperidinové nebo pyrrolidinové skupiny

benzo[5,6]cyklopta[1,2b]pyridinovou skupinou nebo benzo[5,6]cyklohept(3,4)en[1,2b]pyridinovou skupinou, Ar^2 znamená thienyl, X znamená atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku a $n = 1$, má Ar^1 odlišný význam od fenylové skupiny, za dalšího předpokladu, že v případě, že X znamená atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku, $n = 1$ a Y znamená piperazinovou skupinu, pak atom dusíku v poloze para piperazinové skupiny není substituován skupinou, obsahující benzamidinovou skupinu nebo její chráněnou formu, za dalšího předpokladu, že jsou vyloučeny sloučeniny 2-([2-(benzoylaminomethyl)-thiofen]-5-sulfonyl)-1,2,3,5,6,7-hexahydro-N,N-dipropylcyklopent[f]isoindol-6-amin a N-([5-([7-kyano-1,2,3,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-yl-methyl)-3-(fenylmethyl)-4H-1,4-benzodiazepin-3-yl]sulfonyl]-2-thienyl)methyl]benzamid a jeho hydrochlorid, a konečně za předpokladu, že v případě, že X znamená atom kyslíku a Y znamená 4 až 8-členný nasycený cyklický alkyl, obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, pak skupina Y není substituována v poloze alfa dusíkového atomu sulfonamidové skupiny skupinou obecného vzorce $(C=O)N(R,R')$.

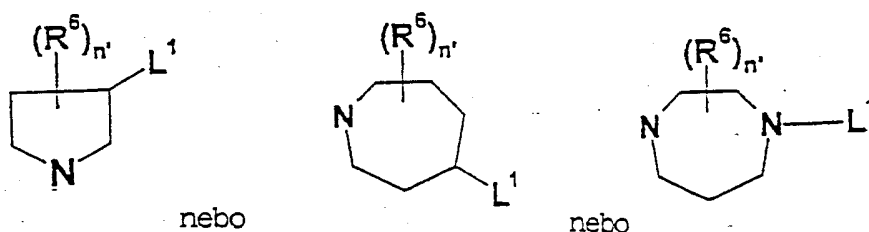
3. Sulfonamidový derivát podle nároku 1 nebo 2, obecného vzorce I, kde Y znamená piperidinovou nebo piperazinovou skupinu obecného vzorce

kde

L^1 a L^2 nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkinyl, substituovaný nebo nesubstituovaný cyklický C4-C8alkyl, popřípadě obsahující 1 až 3 heteroatomy a popřípadě kondenzovaný s arylovou nebo heteroarylovou skupinou nebo se L^1 a L^2 nezávisle volí ze skupiny substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl, arylC1-C6alkyl, heteroarylC1-C6alkyl, $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NR^3R^3$, $-(SO)R^3$, $-(SO_2)R^3$, $-NSO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$,

R^3 a R^3' se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný arylC1-C6alkyl nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroarylC1-C6alkyl, R^6 se volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaná nebo nesubstituovaná C1-C6alkoxyskupina, OH, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, sulfonyl, oxoskupina $=O$, sulfoxyskupina, acyloxyskupina nebo thioalkoxyskupina a n' znamená celé číslo 0 až 4, s výhodou 1 nebo 2.

4. Sulfonamidové deriváty podle nároku 1 nebo 2, obecného vzorce I, v němž Y znamená zbytek pyrrolidinu, azepanu nebo 1,4-diazepanu obecného vzorce



kde

L^1 se volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkinyl, substituovaný nebo nesubstituovaný cyklický C4-C8alkyl, popřípadě obsahující 1 až 3 heteroatomy a popřípadě kondenzovaný s arylovou nebo heteroarylovou skupinou nebo se L^1 a L^2 nezávisle volí ze skupiny substituovaný nebo nesubstituovaný aryl,

substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl, arylC1-C6alkyl, heteroarylC1-C6alkyl, $-C(O)-OR^3$, $-C(O)-R^3$, $-C(O)-NR^3R^3$, $-NR^3R^3$, $-NR^3C(O)R^3$, $-NR^3C(O)NR^3R^3$, $-(SO)R^3$, $-(SO_2)R^3$, $-NSO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^3$,

R^3 a R^3' se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný C2-C6alkenyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný heteroaryl, substituovaný nebo nesubstituovaný arylC1-C6alkyl nebo substituovaný nebo nesubstituovaný heteroarylC1-C6alkyl,

R^6 se volí ze skupiny atom vodíku, substituovaný nebo nesubstituovaný C1-C6alkyl, substituovaná nebo nesubstituovaná C1-C6alkoxyskupina, OH, atom halogenu, nitroskupina, kyanoskupina, sulfonyl, oxoskupina $=O$, sulfoxyskupina, acyloxyskupina nebo thioalkoxyskupina a n' znamená celé číslo 0 až 4, s výhodou 0.

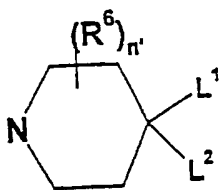
5. Sulfonamidový derivát podle některého z nároků 1 až 4, obecného vzorce I, v němž Ar^1 a Ar^2 se nezávisle volí ze skupiny fenyl, thienyl, furyl, pyridyl, popřípadě substituovaný substituenty ze skupiny C1-C6alkyl, s výhodou trihalogenmethyl, C1-C6alkoxyskupina, C2-C6alkenyl, C2-C6alkinyl, aminoskupina, acylaminoskupina, aminokarbonyl, C1-C6alkoxykarbonyl, aryl, karboxyskupina, kyanoskupina, atom halogenu, hydroxyskupina, nitroskupina, sulfonyl nebo C1-C6thioalkoxyskupina.

6. Sulfonamidový derivát podle nároku 5, obecného vzorce I, kde Ar^1 znamená nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl.

7. Sulfonamidový derivát podle nároku 5, obecného vzorce I, kde Ar^2 znamená nesubstituovaný nebo substituovaný thienyl nebo furanyl.

8. Sulfonamidový derivát podle některého z nároků 1 až 7, obecného vzorce I, v němž Ar^1 se volí ze skupiny 4-chlorofenyl, nitrofenyl, hydroxyfenyl, alkoxyfenyl, pyridyl, 3,4-dihydroxyfenyl, thioxodihydropyridin nebo jeho tautomer, pyrazol a X znamená atom kyslíku, R^1 znamená atom vodíku, $n = 1$ a Ar^2 znamená thienyl nebo furanyl.

9. Sulfonamidový derivát podle nároku 8 obecného vzorce I, v němž Y znamená skupinu obecného vzorce



kde $(R^6)_n$, L^1 a L^2 mají svrchu uvedený význam.

10. Sulfonamidový derivát podle nároku 9, obecného vzorce I, kde R^6 znamená atom vodíku, L^2 znamená atom vodíku, L^1 znamená 5-členný cyklický zbytek, obsahující 3 heteroatomy, s výhodou triazolovou skupinu, s výhodou kondenzovanou s nesubstituovanou nebo substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinou nebo L^1 znamená skupinu $-C(O)-R^3$ nebo $-NHR^3$,

R^3 znamená substituent ze skupiny C1-C12 alkyl, aryl, heteroaryl, arylC1-C6alkyl, heteroarylC1-C6alkyl, přičemž aryl nebo heteroaryl je popřípadě substituován atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou nebo sulfonylovou skupinou.

11. Sulfonamidový derivát podle některého z nároků 1 až 10 ze skupiny:

4-chloro-N-[5-(piperazin-1-sulfonyl)-thiofen-2-yl-methyl]-benzamid,

4-Chloro-N-{5-[4-(3-Trifluoromethanesulfonyl-fenylamino)-piperidin-1-sulfonyl]-thiofen-2-ylmethyl}-benzamid,

4-chloro-N-({5-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,

4-chloro-N-[(5-{[4-(4-fluorobenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,

4-chloro-N-([5-({4-[4-(trifluoromethyl)fenyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid,

4-chloro-N-({5-[(4-{2-nitrofenyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,

4-chloro-N-({5-[(4-{4-nitrofenyl}piperazin-1-

-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-morfolin-4-yl-2-oxoethyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-thien-2-ylethyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3,5-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(cyklohexylmethyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-({5-[(4-benzylpiperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-fenylethyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-kyanofenyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-{{5-({4-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)fenyl]piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-piperidin-1-ylpropyl)piperazin-1-

-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-{4-chloro-2-nitrofenyl}piperazin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-benzamid,
 N-({5-[(4-benzoylpiperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-
 -4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-
 -yl)piperidin-1-yl)sulfonyl}-thien-2-yl)methyl]benzamid,
 N-({5-[(4-benzylpiperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-4-
 -chlorobenzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-oxo-1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-({4-[2-(methylanilino)-2-oxoethyl]piperazin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-({4-[hydroxy(difenyl)methyl]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(3-kyanopyrazin-2-yl)piperazin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-{5-nitropyridin-2-yl}piperazin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-benzamid,
 4-chloro-N-([5-({4-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-
 -yl]piperazin-1-yl)sulfonyl}-thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-({4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-
 -yl]piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-({4-[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-
 -yl]piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,

methyl 5-{4-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-7-(trifluoromethyl)thieno[3,2-
 -b]pyridin-3-karboxylát,
 ethyl 2-{4-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-5-kyano-6-methylnikotinát,
 4-chloro-N-{[5-({4-[5-kyano-4,6-bis(dimethylamino)pyridin-2-
 -yl]piperazin-1-yl}-sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-{[5-({4-[6-methyl-2-(trifluoromethyl)chinolin-4-
 -yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid,
 terc.butyl 4-{(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperazin-1-karboxylát,
 kyselina 2-{4-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-8-ethyl-5-oxo-5,8-
 -dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-karboxylová,
 kyselina 7-{4-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-
 -dihydro[1,8]naftyridin-3-karboxylová,
 kyselina 7-{4-[(5-[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperazin-1-yl}-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-
 -dihydrochinolin-3-karboxylová,
 4-chloro-N-[(5-({4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-
 -yl)karbonyl]piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-
 -yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-{[5-({4-[(2E)-3-fenylprop-2-enyl]piperazin-1-
 -yl}sulfonyl)thien-2-yl}-methyl}benzamid,
 4-chloro-N-[(5-({4-(3-fenylpropyl)piperazin-1-
 -yl}sulfonyl}thien-2-yl)methyl}-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-({4-(3,4,5-trimethoxyfenyl)piperazin-1-
 -yl}sulfonyl}thien-2-yl)-methyl]benzamid,
 N-[(5-({4-(4-terc.butylbenzyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-
 -2-yl)methyl]-4-chloro-benzamid,

4-chloro-N-[(5-{[4-(4-fluorofenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(5-kyanopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
terc.butyl 1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-ylkarbamát
4-chloro-N-({5-[4-fenylpiperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-{[5-(piperidin-1-ylsulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(1-naftyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3,4-dichlorofenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[3-(trifluoromethyl)fenyl]piperazin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-{[5-({3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)fenyl]piperidin-1-yl}sulfonyl)-thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-[(5-{[(1R,4R)-5-benzyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
N-[(5-{[4-(benzyloxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-chlorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}-thien-2-yl)methyl]benzamid,

N-(4-chlorofenyl)-2-(5-{[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)acetamid,
4-chloro-N-({5-[4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-{[4-(4-acetylphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chloro-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3,5-dichloropyridin-4-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-({5-[4-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-4-chloro-benzamid,
N-[(5-({4-[(2-terc.butyl-1H-indol-5-yl)amino]piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-({4-[(fenylacetyl)amino]piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)-methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(tetrahydrofuran-2-ylkarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(6-chloropyridin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-chlorofenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-[(5-{[4-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-chlorobenzoyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-({5-[4-(4-fenoxypiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-({4-[benzyl(methyl)amino]piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,

4-chloro-N-([5-([4-[3-(2,4-dichlorofenyl)-1H-pyrazol-5-yl]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(5-thien-2-yl-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(2,3,4,5,6-pentamethylbenzoyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(fenylacetyl)-1,4-diazepan-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[5-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-3-yl]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 N-([5-([4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(2-fenylethyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-heptylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-octylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 N-([5-([4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 2-(5-([4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-N-(4-chlorofenyl)acetamid,
 kyselina 2-(1-([5-([4-chlorobenzoyl]amino)methyl]thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl)-2H-1,2,3-benzotriazole-5-karboxylová,
 4-chloro-N-([5-([4-(5-chloro-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 methyl 1-(1-([5-([4-chlorobenzoyl]amino)methyl]thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-benzotriazole-5-

-karboxylát,
methyl 1-{1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-6-
-karboxylát,
methyl 2-{1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-2H-1,2,3-benzotriazole-5-
-karboxylát,
4-chloro-N-[(5-{[4-(6-chloro-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-[5-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]piperidin-1-yl]-sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(7-aza-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
kyselina 1-{1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-5-
-karboxylová,
kyselina 1-{1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-1H-1,2,3-benzotriazole-6-
-karboxylová,
N-[(5-{[4-(2-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-[(5-{[4-(6-amino-9H-purin-9-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piperidin-1-

-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 N-[(5-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-{[5-({4-[3-propylanilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-{[5-({4-[3-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-{[5-({4-[3-(dimethylamino)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-{[5-({4-[3-(methylsulfanyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-({5-[4-(3-nitroanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 3-({1-[(5-{[4-(4-chlorobenzoyl)amino]methyl}thien-2-
 -yl)sulfonyl]piperidin-4-yl)amino)benzamid,
 4-chloro-N-{[5-({4-[2-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-({5-[4-(2-nitro-4-
 -(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(4-chloroanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-{[5-({4-[4-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)-methyl}benzamid,
 4-chloro-N-({5-[4-(4-
 -(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-chloro-N-({5-[4-(2-nitroanilino)piperidin-1-
 -yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-benzamid,

N-([5-([4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 N-([5-([4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitro-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 N-([5-([4-[3-[amino(imino)methyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[3-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 N-([5-([4-(2-aminoanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(2-hydroxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(4-hydroxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-(3-toluidino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-chloro-N-([5-([4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidin-1-

-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-{[4-(3-terc.butylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-
-2-yl)methyl]-4-chloro-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzothien-5-
-yl)amino]piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-
-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-({3-nitropyridin-2-yl}amino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-{[5-({4-[(3-aminopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-
-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid,
N-[(5-{[4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
N-[(5-{[4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-
-yl)methyl]-4-chloro-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[4-(morfolin-4-
-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-
-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-({5-[4-({4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-
-yl}amino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-thien-2-
-yl)methyl)benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidin-
-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-({5-[4-({3-[(butylamino)sulfonyl]anilino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-4-chlorobenzamid,

4-chloro-N-[(5-{[4-(3-ethylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(chinolin-5-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(chinolin-8-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-Chloro-N-[(5-{[4-(3-propylfenoxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-[(2E)-3-fenylprop-2-enoyl]piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-{4-nitrobenzoyl}piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-[(5-{[4-benzoylpiperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-[4-(dimethylamino)benzoyl]piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-fluorobenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2,6-difluorobenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-fluorobenzoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-naftoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(1-naftoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-

-2-yl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-({5-[(4-{2-nitrobenzoyl}piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(pyridin-3-ylkarbonyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
N-[(5-{[4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ylkarbonyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-chlorobenzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2,4,6-trifluorobenzoyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2,6-dichlorobenzoyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-chloro-N-({5-[(4-heptanoylpiperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(chinolin-8-ylsulfonyl)piperazin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-benzamid,
4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-nitrobenzamid,
4-nitro-N-({5-[(4-{3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-nitro-benzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-4-nitrobenzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}-3-nitrobenzamid,

4-nitro-N-({5-[(4-{3-
-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-
-2-yl)methyl]-4-nitro-benzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
3-nitro-N-[(5-{[4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-nitro-N-[(5-({4-[3-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl}benzamid,
N-[(5-({4-[3-(dimethylamino)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-nitrobenzamid,
3-nitro-N-[(5-({4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl}benzamid,
3-nitro-N-[(5-({4-[3-(methylsulfanyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl}benzamid,
N-[(5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-nitrobenzamid,
N-[(5-({4-[3-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-nitrobenzamid,
3-nitro-N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
3-nitro-N-[(5-{[4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-nitro-N-[(5-({4-[2-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl}benzamid,
3-nitro-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-[(5-{[4-(4-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-
-yl)methyl]-3-nitro-benzamid,

3-nitro-N-([5-([4-[4-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]-methyl)benzamid,
 3-nitro-N-([5-([4-[4-(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 N-([5-([4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
 N-([5-([4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-3-nitro-benzamid,
 N-([5-([4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitro-benzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-[3-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]-methyl)benzamid,
 N-([5-([4-[3-(dimethylamino)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-[3-(methylsulfanyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 N-([5-([4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
 3-([1-([5-([4-nitrobenzoyl]amino)methyl]thien-2-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl)amino)-benzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-[3-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-benzamid,

4-nitro-N-([5-([4-[2-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]-methyl)benzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-[2-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]methyl)benzamid,
 N-([5-([4-[4-chloroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl]-4-nitro-benzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-[4-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]-methyl)benzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-[4-(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 N-([5-([4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]methyl)-4-nitrobenzamid,
 N-([5-([4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]methyl)-4-nitrobenzamid,
 N-([5-([4-[3-[amino(imino)methyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]methyl)-3-nitrobenzamid,
 N-([5-([4-[3-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl]-methyl)-3-nitrobenzamid,
 N-([5-([4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-nitrobenzamid,
 N-([5-([4-[3-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-4-nitrobenzamid,
 N-([5-([4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-4-nitrobenzamid,
 N-([5-([4-[3-[amino(imino)methyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-4-nitrobenzamid,
 3-nitro-N-([5-([4-[3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
 4-nitro-N-([5-([4-[3-

-[(trifluoromethyl)sulfanyl]anilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
3-nitro-N-[(5-([4-([3-nitropyridin-2-yl]amino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl]benzamid,
N-[(5-([4-[(2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzothien-5-
-yl)amino]piperidin-1-yl)-sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-
-nitrobenzamid,
N-[(5-([4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)-methyl]-3-nitrobenzamid,
3-nitro-N-[(5-([4-(2-propylanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid,
3-nitro-N-[(5-([4-(4-propylanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-benzamid,
N-[(5-([4-(3-terc.butylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-
-2-yl)methyl]-3-nitro-benzamid,
3-nitro-N-[(5-([4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
3-nitro-N-[(5-([4-(2-fenylethyl)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-[(5-([4-([3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-
-yl]amino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl)-3-
-nitrobenzamid,
N-[(5-([4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-3-nitrobenzamid,
N-[(5-([4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-
-yl)methyl)-3-nitro-benzamid,
3-nitro-N-[(5-([4-[3-(morfolin-4-
-yl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-
-yl)methyl)benzamid,
3-nitro-N-[(5-([4-(3-propylfenoxy)piperidin-1-
-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)benzamid,

4-nitro-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-[(5-({4-[(3-aminopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-({3-nitropyridin-2-yl}amino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)-methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)-methyl]-4-nitrobenzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-[(5-{[4-(3-terc.butylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-nitro-benzamid,
4-nitro-N-[(5-({4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)-methyl]benzamid,
4-nitro-N-[(5-{[4-(2-fenylethyl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-([4-([3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]amino)piperidin-1-yl]sulfonyl)-thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
N-[(5-({4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-nitrobenzamid,
N-[(5-([4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-4-nitro-benzamid,
4-nitro-N-[(5-({4-[3-(morfolin-4-ylsulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-([4-(2-aminoanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
3-nitro-N-[(5-([4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-

-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-([5-([4-([3-aminopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
N-([5-([4-([2-nitro-4-([trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
3-nitro-N-([5-([4-([3-fenylpropyl)piperazin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-nitro-N-([5-([4-([4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-([5-([4-([3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
N-([5-([4-([3-([butylamino)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
N-([5-([4-([3-ethylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
3-nitro-N-([5-([4-([5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl)benzamid,
4-nitro-N-([5-([4-([3-propylfenoxy]piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-([5-([4-([2,4-difluorobenzoyl]piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
N-([5-([4-([2,4-difluorobenzoyl]piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
2-Hydroxy-N-([5-([4-([3-([trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl)sulfonyl]-thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-([5-([4-([1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-([5-([4-([1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]piperidin-1-

-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-2-hydroxybenzamid,
N-([5-([4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-nitrobenzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-[3-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-([5-([4-[3-(dimethylamino)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-(3-propylanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-[3-(methylsulfanyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-([5-([4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-([5-([4-[3-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-([5-([4-[3-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-
-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-[2-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl}benzamid,
N-([5-([4-[2-nitroanilino]piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-
-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
N-([5-([4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-([5-([4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-1-
-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,

N-[(5-{[4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
N-[(5-{[4-(4-chloroanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
3-methoxy-N-({5-[4-(4-
-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-
-thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-({5-[4-(3-[amino(imino)methyl]anilino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-3-methoxybenzamid,
N-({5-[4-(3-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)-methyl)-3-methoxybenzamid,
3-methoxy-N-({5-[4-(3-
-[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-
-thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-({5-[4-(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-
-3-methoxybenzamid,
3-methoxy-N-({5-[4-(3-
-[(trifluoromethyl)sulfanyl]anilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-
-thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-[(5-{[4-(4-hydroxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-
-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
3-nitro-N-({5-[4-(3-
-[(trifluoromethyl)sulfanyl]anilino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl)benzamid,
4-nitro-N-({5-[4-(3-
-[(trifluoromethyl)sulfanyl]anilino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-[(5-{[4-(2-hydroxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-
-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
3-methoxy-N-[(5-{[4-(pyrimidin-2-ylamino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,

N-([5-([4-([3-aminopyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-([5-([4-([3-nitropyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-([5-([4-([2,2-dioxido-1,3-dihydro-2-benzothien-5-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl)-thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-([5-([4-(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-(2-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-(4-propylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-([5-([4-(3-terc.butylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
N-([5-([4-([3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)amino]piperidin-1-yl)sulfonyl)-thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-[3-(1,3-oxazol-5-yl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-([5-([4-([1,1'-bifenyl]-3-ylamino)piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-(3-propylfenoxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-[3-(morfolin-4-yl)sulfonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]benzamid,
3-methoxy-N-([5-([4-(2-fenylethyl)piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-benzamid,
N-([5-([4-(3-benzylanilino)piperidin-1-yl)sulfonyl)thien-2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,

3-methoxy-N-[(5-{[4-(3-fenylpropyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
3-methoxy-N-({5-[4-{[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)benzamid,
N-[(5-{[4-(3-cyklohexyl-4-hydroxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-({5-[4-{3-[(butylamino)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-3-methoxybenzamid,
N-[(5-{[4-(3-ethylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid,
3-methoxy-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-ylamino)piperidin-1-yl]-sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-5-nitro-1H-pyrazole-3-karboxamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-karboxamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-karboxamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3,4-dihydroxybenzamid,
N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-pyridin-2-karboxamid,
N-[(5-{[4-(hexyloxy)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxybenzamid,
N-({5-[4-heptanoylpiperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl)-3-methoxybenzamid,

4-chloro-N-[(5-{[4-(3-propylanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-
-2-furyl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-chloroanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-
-2-furyl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}-2-furyl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[3-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
-yl}sulfonyl)-2-furyl]-methyl}benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[3-(dimethylamino)anilino]piperidin-1-
-yl}sulfonyl)-2-furyl]-methyl}benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[3-(methylsulfonyl)anilino]piperidin-1-
-yl}sulfonyl)-2-furyl]-methyl}benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[3-(methylsulfanyl)anilino]piperidin-1-
-yl}sulfonyl)-2-furyl]-methyl}benzamid,
N-{[5-({4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl}sulfonyl)-
-2-furyl]methyl}-4-chlorobenzamid,
methyl 3-({1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl) amino]methyl}-2-
-furyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)benzoát,
3-({1-[(5-{[(4-chlorobenzoyl) amino]methyl}-2-
-furyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)-benzamid,
4-chloro-N-({5-[(4-{3-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-
-2-furyl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(2-methoxyanilino)piperidin-1-
-yl]sulfonyl}-2-furyl)methyl]-benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[2-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-
-yl}sulfonyl)-2-furyl]-methyl}benzamid,
4-chloro-N-({5-[(4-{2-nitroanilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-
-2-furyl)methyl}benzamid,
4-chloro-N-[(5-{[4-(4-chloroanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}-
-2-furyl)methyl]benzamid,
4-chloro-N-{[5-({4-[4-(trifluoromethyl)anilino]piperidin-1-

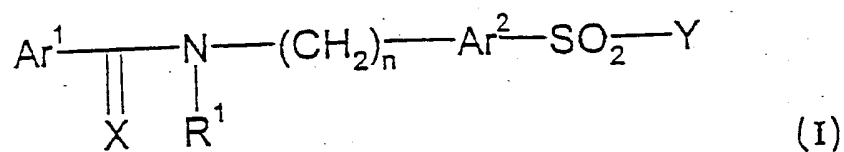
-yl)sulfonyl)-2-furyl]-methyl}benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-{4-
 -[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-
 -2-furyl)methyl}benzamid,
 N-({5-[(4-[4-(aminokarbonyl)anilino]piperidin-1-yl)sulfonyl]-
 -2-furyl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-[4-(1,3-dithiolan-2-yl)anilino]piperidin-
 -1-yl)sulfonyl]-2-furyl]-methyl}benzamid,
 N-({5-[(4-{3-[amino(imino)methyl]anilino}piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-{3-
 -[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}piperidin-1-yl)sulfonyl]-
 -2-furyl)methyl}benzamid,
 N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl)-4-
 -chlorobenzamid,
 4-nitro-N-({5-[(4-{3-
 -[(trifluoromethyl)sulfanyl]anilino}piperidin-1-
 -yl)sulfonyl]-2-furyl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(3-{3-
 -[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}pyrrolidin-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid,
 4-chloro-N-({5-[(4-{3-
 -[(trifluoromethyl)sulfonyl]anilino}azepan-1-
 -yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl}benzamid.

12. Sulfonamidové deriváty podle nároku 11 ze skupiny:

4-chloro-N-[(5-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-1-
 -yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(fenylacetyl)-1,4-diazepan-1-
 -yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 N-({5-[(4-anilinopiperidin-1-yl)sulfonyl]thien-2-yl)methyl)-

-4-chlorobenzamid,
 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 N-[(5-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-[3-propylanilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(4-chloroanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-[3-(2-hydroxyethyl)sulfonyl]anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 N-[(5-{[4-[3-(aminosulfonyl)anilino]piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-4-chlorobenzamid,
 4-chloro-N-[(5-{[4-(1-naftoyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]benzamid,
 4-nitro-N-[(5-{[4-(3-methoxyanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-benzamid,
 methyl 3-[[1-[(5-{[4-nitrobenzoyl]amino)methyl]thien-2-yl]sulfonyl]piperidin-4-yl]amino}benzoate
 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-2-hydroxybenzamid,
 N-[(5-{[4-(2-nitroanilino)piperidin-1-yl]sulfonyl}thien-2-yl)methyl]-3-methoxy-benzamid.

13. Použití sulfonamidových derivátů obecného vzorce I



kde Ar^1 a Ar^2 nezávisle znamenají substituovaný nebo nesubstituovaný aryl nebo heteroaryl,
X znamená O nebo S, s výhodou O,
 R^1 znamená atom vodíku nebo C1-C6alkyl, s výhodou atom vodíku nebo tvoří substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 6-členný nasycený nebo nenasyčený kruh s Ar^1 ,
n je celé číslo 0 až 5, s výhodou 1 až 3 a zvláště 1,
Y znamená nesubstituovaný nebo substituovaný 4 až 12-členný nasycený cyklický nebo bicyklický alkyl, obsahující alespoň jeden atom dusíku, přičemž tento atom dusíku v kruhu je vázán na sulfonylovou skupinu vzorce I za vzniku sulfonamidu, pro výrobu farmaceutického prostředku pro modulaci drah JNK.

14. Použití podle nároku 13, při němž se sulfonamidový derivát užije k léčení nebo prevenci poruch, spojených s abnormální expresí nebo účinkem JNK.

15. Použití podle nároku 14, při němž se sulfonamidový derivát užije k léčení nebo prevenci poruch, spojených s abnormální expresí nebo účinkem JNK2 a/nebo 3.

16. Použití sulfonamidových derivátů obecného vzorce I zvláště podle nároků 13 až 15 pro léčení poruch neuronů, jako jsou epilepsie, Alzheimerova nemoc, Huntingtonova nemoc, Parkinsonova nemoc, choroby sítnice, poškození míchy a úrazy hlavy.

17. Použití sulfonamidových derivátů obecného vzorce I, zvláště podle některého z nároků 13 až 15 pro léčení autoimunitních onemocnění, jako jsou roztroušená skleróza,

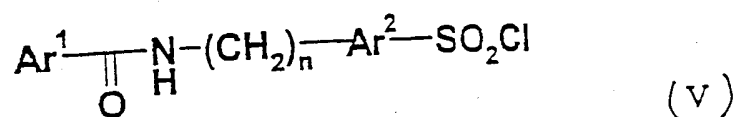
zánětlivá onemocnění tračniku IBD, revmatoidní arthritida, asthma, septický šok nebo odmítnutí transplantátu.

18. Použití sulfonamidových derivátů obecného vzorce I, zvláště podle některého z nároků 13 až 15 pro léčení zhoubných nádorů včetně nádorů mléčné žlázy, kolorektálních nádorů, pankreatických nádorů a podobně.

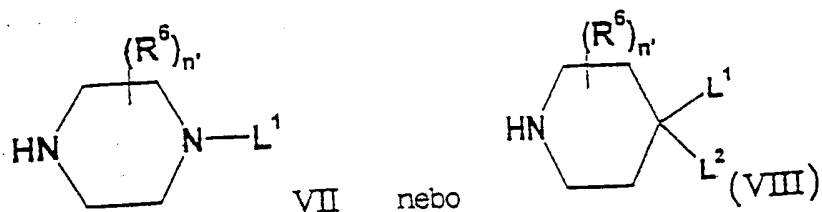
19. Použití sulfonamidových derivátů obecného vzorce I, zvláště podle některého z nároků 13 až 15 pro léčení kardiovaskulárních chorob jako jsou mrtvice, arterioskleróza, infarkt myokardu nebo poškození myokardu po reperfusi.

20. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako svou účinnou složku obsahuje sulfonamidový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 2 až 12 a farmaceuticky přijatelný nosič, ředidlo nebo pomocnou látku.

21. Způsob výroby sulfonamidového derivátu podle některého z nároků 1 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechá reagovat sulfonylchlorid obecného vzorce V

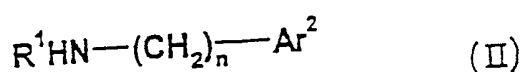


s aminem obecného vzorce VII nebo VIII



kde $(R^6)_n$, L^1 a L^2 mají svrchu uvedený význam.

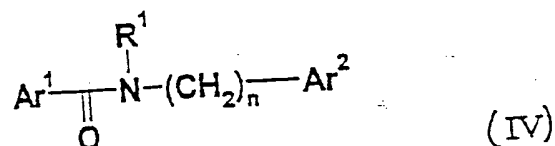
22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechá reagovat sulfonylchlorid obecného vzorce V, získatelný vazbou aminu obecného vzorce II



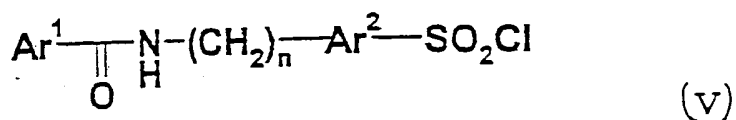
kde Ar^2 a R^1 a n mají svrchu uvedený význam,
s acylchloridem obecného vzorce III



kde Ar^1 má svrchu uvedený význam,
za vzniku amidu obecného vzorce IV



který se pak sulfonuje za vzniku sulfonylchloridu obecného vzorce V



Zastupuje: