

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátu sulfónamidu, použiteľného na prípravu liečiv, ktoré majú endotelínreceptorové antagonistické vlastnosti a sú vhodné na ošetrovanie ochorení, ktoré sú spojené s endotelínovými aktivitami. Vynález sa tiež týka spôsobov prípravy derivátu sulfónamidu a farmaceutického prostriedku, ktorý ho obsahuje.

Doterajší stav techniky

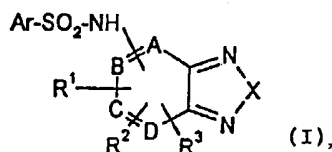
Podobné zlúčeniny ako podľa vynálezu sú opísané v európskych patentových spisoch číslo EP 0 558258 A1 a EP 0 569193 A1 a v svetovom patentovom spise WO 94/27979.

4-Metyl-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamid je opísaný v Khim. Geterotsikl. Soedin. 5, str. 812 až 814, 4-nitro-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamid a 4-amino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamid sú opísané v Zh. Obshch. Khim. 24, str. 133 až 136, 1954. V prípade týchto zlúčenín však nie je uvedené ich žiadne farmakologické pôsobenie.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s hodnotnými vlastnosťami, vhodné najmä na výrobu farmaceutických prostriedkov.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát sulfónamidu všeobecného vzorca (I)



kde znamená

-A=B-C=D- skupinu -CH=CH-CH=CH-, v ktorej sú prípadne jedna alebo dve skupiny CH nahradené atómom dusíka,

Ar fenylovú alebo naftyllovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo má jeden, dva alebo tri substituenty zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, Hal, skupinu Q, fenylovú skupinu alebo skupinu NR⁴R⁵,

R¹, R², R³ od seba nezávisle chýba alebo znamená atóm vodíka, Hal, alebo Q,

R⁴ a R⁵ od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu Q,

Q alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

X atóm kyslíka alebo síry,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, n 1, 2 alebo 3 a jeho soli

s výnimkou 4-metyl-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamidu a 4-amino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamidu.

S prekvapením sa totiž zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich soli majú pri dobrom znášaní hodnotné farmakologické vlastnosti. Majú najmä endotelínreceptorové antagonistické vlastnosti, a sú preto vhodné na ošetrovanie ochorení, ktoré sú spojené s endotelínovými aktivitami, ako sú vysoký krvný tlak, nedostatočnosť srdca, koronárne srdcové ochorenia, renálna, cerebrálna a myokardiálna ischémia, nedostatočnosť obličiek, srdcový infarkt, subarachnoidálna hemoragia, arterioskleróza, pulmonálny vyso-

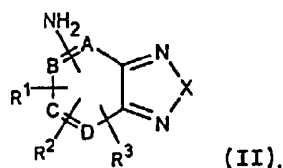
ký tlak, zápaly, astma, hyperplázia prostaty, endotoxický šok a komplikácie po podávaní látok, ako je napríklad cyklosporín.

Okrem iného majú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vysokú afinitu k endotelínovým subreceptorom ET_A a ET_B. Tieto pôsobenia sa dajú potvrdiť známymi spôsobmi in vitro a in vivo, ktoré opísal napríklad P. D. Stein a kol. (J. Med. Chem. 37, str. 329 až 331, 1994) a E. Ohlstein a kol. (Proc. Natl. Acad. Sci., USA 91, str. 8052 až 8056, 1991).

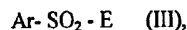
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu používať ako účinné látky farmaceutických prostriedkov v humánnej a vo veterinárnej medicíne, najmä na profylaxiu a/alebo terapiu ochorení srdca, krvného obehu a ciev a predovšetkým na liečbu vysokého krvného tlaku a nedostatočnosti srdca.

Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) spočíva podľa vynálezu v tom, že sa

a) necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde má -A=B-C=D-, R¹, R², R³ a X uvedený význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca (III)



kde znamená

E atóm chlóru, brómu alebo jódu, alebo voľnú, alebo reakčne obmenenú hydroxylovú skupinu a

Ar má uvedený význam, a/alebo

sa zásada alebo kyselina zlúčeniny všeobecného vzorca (I) premieňa na svoju soľ.

Jednotlivé uvádzané symboly a indexy -A=B-C=D-, Ar, R¹ až R⁵, Q, Ph, X, Hal a n pri všeobecnom vzorci (I) až (V) majú vždy uvedený význam, pokiaľ to nie je uvedené iným spôsobom.

Skupina symbolu Q má vždy 1 až 6, najmä 1, 2, 3 alebo 4 atómy uhlíka. Q znamená výhodne skupinu metylovú, ďalej etylovú, propylovú, izopropylovú, butylovú, izobutylovú, sek.-butylovú a terc.-butylovú, ďalej tiež skupinu pentylovú, 1-, 2- alebo 3-metylbutylovú, 1,1-, 1,2- alebo 2,2-dimetylpropylovú, 1-etylpropylovú, hexylovú, 1-, 2-, 3- alebo 4-metylpropylovú, 1,1- 1,2- 1,3- 2,2-, 2,3- alebo 3,3-dimetylbutylovú, 1- alebo 2-etylbutylovú, 1-etyl-1-metylpropylovú, 1-etyl-2-metylpropylovú, 1,1,2- alebo 1,2,2-trimetylpropylovú.

Hal znamená výhodne atóm fluóru, chlóru alebo brómu, no tiež atóm jódu.

Ar znamená výhodne nesubstituovanú, ďalej - ako je to uvedené - monosubstituovanú fenylovú alebo naftalovú skupinu,

výhodne skupinu fenylovú, o-, m-tolylovú, o-, m- alebo p-etylfenylovú, o-, m- alebo p-propylfenylovú, o-, m- alebo p-izopropylfenylovú, o-, m- alebo p-terc.-butylfenylovú, o-, m- alebo p-trifluórmetylfenylovú, o-, m- alebo p-fenylfenylovú, o-, m- alebo p-hydroxyfenylovú, o-, m- alebo p-nitrofenylovú, o-, m- alebo p-aminofenylovú, o-, m- alebo p-metylaminofenylovú, o-, m- alebo p-dimetylaminofenylovú, o-, m- alebo p-acetamidofenylovú, o-, m- alebo p-(trifluórmetoxy)fenylovú, o-, m- alebo p-kyánfenylovú, o-, m- alebo p-(N-pyrolidino)fenylovú, o-, m- alebo p-(N-piperidino)fenylovú, o-, m- alebo p-metoxyfenylovú, o-, m- alebo p-etoxyfenylovú, o-, m- alebo p-fenoxyfenylovú, o-,

m- alebo p-karboxyfenyllovú, o-, m- alebo p-metoxycarbonylfenyllovú, o-, m- alebo p-etoxykarbonylfenyllovú, o-, m- alebo p-(karboxymetyl)fenyllovú, o-, m- alebo p-(metoxycarbonylmetyl)fenyllovú, o-, m- alebo p-(metoxycarbonyl)fenyllovú, o-, m- alebo p-(aminometyl)fenyllovú, o-, m- alebo p-(N-metylaminometyl)fenyllovú, o-, m- alebo p-(N,N-dimetylamino)fenyllovú, o-, m- alebo p-(N-etylamino)fenyllovú, o-, m- alebo p-(N,N-dietylamino)fenyllovú, o-, m- alebo p-(N,N-dimetylaminometyl)fenyllovú, o-, m- alebo p-(N-pyrolidinometyl)fenyllovú, o-, m- alebo p-(N-piperidinometyl)fenyllovú, o-, m- alebo p-izokyanátový, o-, m- alebo p-karbamidový, o-, m- alebo p-(N-metylkarbamoyl)fenyllovú, o-, m- alebo p-(N,N-dimetylkarbamoyl)fenyllovú, o-, m- alebo p-fluórfenyllovú, o-, m- alebo p-brómfenyllovú, o-, m- alebo p-chlórfenyllovú skupinu, ďalej výhodne skupinu naftyllovú, 5-metylnaftyllovú, 5-etylnaftyllovú, 5-propylnaftyllovú, 5-izopropylnaftyllovú, 5-terc.-butylnaftyllovú, 5-trifluórmetylnaftyllovú, 5-fenylnaftyllovú, 5-hydroxy-naftyllovú, 5-nitronaftyllovú, 5-aminonaftyllovú, 5-N-metylamino-naftyllovú, 5-N,N-dimetylamino-naftyllovú, 5-acetamidonaftyllovú, 5-trifluórmetoxynaftyllovú, 5-kyánnaftyllovú, 5-(N-pyrolidino)naftyllovú, 5-(N-piperidino)naftyllovú, 5-metoxynaftyllovú, 5-etoxynaftyllovú, 5-karboxynaftyllovú, 5-metoxycarbonylnaftyllovú, 5-etoxykarbonylnaftyllovú, 5-(karboxymetyl)naftyllovú, 5-(metoxycarbonylmetyl)naftyllovú, 5-(etoxykarbonylmetyl)naftyllovú, 5-(aminometyl)naftyllovú, 5-(N-metylaminometyl)naftyllovú, 5-(N,N-dimetylaminometyl)naftyllovú, 5-(N-etylamino)naftyllovú, 5-(N,N-dietylamino)naftyllovú, 5-(N-pyrolidinometyl)naftyllovú, 5-(N-piperidinometyl)naftyllovú, 5-izokyanátónaftyllovú, 5-karbamidónaftyllovú, 5-(N-metylkarbamoyl)naftyllovú, 5-(N,N-dimetylkarbamoyl)naftyllovú, 5-N-izopropylaminónaftyllovú, 5-N-izopropyl-N-metylamino-naftyllovú, 5-fluórnaftyllovú, 5-chlórnaftyllovú, 5-brórnaftyllovú, ďalej výhodne skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-difluórfenyllovú, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dichlórfenyllovú, 2,2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dibrómfenyllovú, 2-chlór-3-metyl-, 2-chlór-4-metyl-, 2-chlór-5-metyl-, 2-chlór-6-metyl-, 2-metyl-3-chlór-, 2-metyl-4-chlór-, 2-metyl-5-chlór-, 2-metyl-6-chlór-, 3-chlór-4-metyl-, 3-chlór-5-metyl- alebo 3-metyl-4-chlórfenyllovú, 2-bróm-3-metyl-, 2-bróm-4-metyl-, 2-bróm-5-metyl-, 2-bróm-6-metyl-, 2-metyl-3-bróm-, 2-metyl-4-bróm-, 2-metyl-5-bróm-, 2-metyl-6-bróm-, 3-bróm-4-metyl-, 3-bróm-5-metyl- alebo 3-metyl-4-brómfenyllovú, 2,4- alebo 2,5-dinitrofenyllovú, 2,5- alebo 3,4-dimetoxifyfenyllovú, 3-nitro-4-chlórfenyllovú, 2-amino-3-chlór-, 2-amino-4-chlór-, 2-amino-5-chlór- alebo 2-amino-6-chlórfenyllovú, 2-nitro-4-N,N-dimetylamino- alebo 3-nitro-4-N,N-dimetylamino-fenyllovú, 3-karboxy-2-metoxi-, 3-karboxy-4-metoxi- alebo 3-karboxy-5-metoxifyfenyllovú, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- alebo 3,4,5-trichlórfenyllovú, 2,4,6-tri-terc.-butylfenyllovú, ďalej výhodne skupinu 2-nitro-4-(trifluórmetyl)fenyllovú, 3,5-di-(trifluórmetyl)fenyllovú, 2,5-dimetyl-fenyllovú, 2-hydroxy-3,5-dichlórfenyllovú, 2-fluór-5- alebo 4-fluór-3-(trifluórmetyl)fenyllovú, 4-chlór-2- alebo 4-chlór-3-(trifluórmetyl)fenyllovú, 2-chlór-4- alebo 2-chlór-5-(trifluórmetyl)fenyllovú, 4-bróm-2- alebo 4-bróm-3-(trifluórmetyl)fenyllovú, p-jód-fenyllovú, p-vinylfenyllovú, 5-(N,N-dibutylamino)naftyllovú, 2-nitro-4-metoxifyfenyllovú, 2,5-dimetoxi-4-nitrofenyllovú, 3,5-dikarboxifyfenyllovú, 2-chlór-3-nitro-5-karboxifyfenyllovú, 4-chlór-3-karboxifyfenyllovú, 2-metyl-5-nitrofenyllovú, 2,4-dimetyl-3-nitrofenyllovú, 3,6-dichlór-4-aminofenyllovú, 4-fluór-3-chlórfenyllovú, 4-fluór-3,5-dimetyl-fenyllovú, 2-fluór-4-brómfenyllovú, 2,5-difluór-4-brómfenyllovú, 2,4-dichlór-5-metyl-fenyllovú, 3-bróm-6-metoxifyfenyllovú, 3-chlór-6-metoxifyfenyllovú, 3-chlór-4-acetamidofenyllovú,

4-hydroxy-3-karboxifyfenyllovú, 2-metoxi-5-metyl-fenyllovú alebo 2,4,6-triizopropylfenyllovú skupinu.

Symbol -A=B-C=D- znamená výhodne skupinu -CH=CH-CH=N-, ďalej skupinu -CH=N-CH=CH- alebo -CH=N-CH=N- predovšetkým však skupinu -CH=CH-CH=CH-.

Symbole R^1 , R^2 a R^3 znamenajú vždy od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu symbolu Q (najmä metyllovú skupinu, atóm halogénu, najmä chlór alebo bróm), a ďalej tiež výhodne nitroskupinu alebo trifluórmetyllovú skupinu.

Index n znamená výhodne 0 alebo 1, no tiež výhodne 2. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu mať tiež jedno alebo niekoľko chirálnych center, a preto môžu byť v rôznych stereoizomérnych formách. Všeobecný vzorec (I) všetky tieto formy zahŕňa.

Osobitne výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca (I) sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde aspoň jeden zo symbolov má uvedený výhodný význam. Niektoré výhodné zlúčeniny majú nasledujúce čiastkové všeobecné vzorce (Ia) až (Ig), ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu (I) a kde jednotlivé bližšie nešpecifikované symboly majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci (I), pričom znamená vo všeobecnom vzorci

1a	X	atóm síry,
1b	X	atóm kyslíka,
1c	X	atóm síry a
	-A=B-C=D-	-CH=CH-CH=CH-,
1d	X	atóm kyslíka a
	-A=B-C=D-	-CH=CH-CH=CH-,
1e	X	atóm kyslíka a
	-A=B-C=D-	-CH=CH-CH=N-,
1f	X	atóm síry a
	-A=B-C=D-	-CH=CH-CH=CH-,
	R^1	atóm vodíka,
	R^2	atóm halogénu a
	R^3	metyllovú skupinu,
Ig	Ar	5-(N,N-dimetylamino)naftyllovú skupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a východiskové látky na ich výrobu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; najmä však v európskom patentovom spise číslo EP 0569193 1A a v svetovom patentovom spise WO 94/27979), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pri spomínaných reakciách známe a vhodné. Prítom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísované varianty.

Východiskové látky sa môžu prípadne vytvárať tiež in situ tak, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale sa ihneď nechávajú ďalej reagovať na zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Výhodne sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu získať tak, že sa nechávajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (II) so zlúčeninami všeobecného vzorca (III).

V zlúčeninách všeobecného vzorca (III) znamená E výhodne atóm chlór, bróm alebo jód, alebo reaktívne obmenenú hydroxyllovú skupinu, napríklad alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka (výhodne metylsulfonyloxyskupinu) alebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka (výhodne fenylsulfonyloxyskupinu alebo p-tolylsulfonyloxyskupinu).

Reakcia sa spravidla vykonáva v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti jednej alebo niekoľkých zásad, výhodne terciárneho amínu, napríklad trietylamínu, pyridínu, 4-dimetylamino-pyridínu, účelne pri teplote 0 až 150 °C, výhodne

pri teplote 40 až 90 °C. Nadbytok amínu môže tiež slúžiť ako rozpúšťadlo.

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroleter, benzén, toluén alebo xylén; chlоровané uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretán alebo tetrachlóretán, chloroform alebo dichlóretán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc.-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán; glykolétery ako etylénglykolmonometyléter alebo etylénglykolmonoetyléter (metylglykol alebo etylglykol), etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanón; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); sírouhlík; organické karboxylové kyseliny, ako sú kyselina mravčia alebo octová; nitrozlučneniny ako nitrometán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát. Okrem toho sú tiež vhodné zmesi týchto rozpúšťadiel.

Východiskové zlučneniny všeobecného vzorca (II) sú spravidla nové. Môžu sa pripravovať známymi spôsobmi. Napríklad 5-amino-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol sa pripravuje hydrogenáciou v prítomnosti Raney-niklu v inertnom rozpúšťadle, ako je metanol, z 5-nitro-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazolu. Hydrogenácia sa účelne uskutočňuje pri teplote 0 až 200 °C, výhodne pri teplote 30 až 80 °C.

Zlučneniny všeobecného vzorca (I), kde znamená X atóm síry, sa tiež môžu pripravovať tak, že sa nechávajú reagovať zlučneniny všeobecného vzorca (IV), ktoré sú spravidla nové, s tionylchloridom alebo s jeho reaktívnym derivátom, ako je napríklad tionylanilín, podobným spôsobom, ako sú známe spôsoby opísané v literatúre (napríklad J. Heterocycl. Chem. 7, str. 629, 1970) v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti jednej alebo niekoľkých zásad, výhodne v prítomnosti terciárneho amínu, napríklad trietylamínu, pyridínu, 4-dimetylaminopyridínu, účelne pri teplote 0 až 150 °C, výhodne pri teplote 40 až 90 °C. Nadbytok amínu môže slúžiť ako rozpúšťadlo.

Zlučneniny všeobecného vzorca (I), kde znamená X atóm kyslíka, sa tiež môžu pripravovať tak, že sa nechávajú reagovať zlučneniny všeobecného vzorca (V), ktoré sú spravidla nové, s redukčnými zlučneninami ako s $\text{Cl-SO}_2\text{-N}=\text{C}=\text{O}$, POCl_3 , PCl_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, Ph_3P alebo $\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ podobným spôsobom, ako sú spôsoby opísané v literatúre (napríklad Tetrahedron 44, str. 5209, 1988; Tetrahedron 48, str. 8199, 1992; Z. Chem. 20, str. 257, 1980; J. Org. Chem. 47, str. 1774, 1982; J. Org. Chem. 28, str. 1656, 1963; alebo J. Med. Chem. 11, str. 305, 1968).

Východiskové zlučneniny všeobecného vzorca (V) sa môžu pripravovať známymi spôsobmi. Tak sa napríklad pripravuje 4-terc.butyl-N-(2,1,3-benzoxadiazol-1-N-oxid-5-yl)benzénsulfónamid reakciou nátriumazidu v prítomnosti katalyzátora prenosu fázy z 4-terc.-butyl-N-(4-chlór-3-nitro)benzénsulfónamidu cez 4-terc.butyl-N-(4-azido-3-nitro)benzénsulfónamid a nasledujúcou cyklizáciou v ľadovej kyseline octovej.

Okrem toho je možné zlučneniny všeobecného vzorca (I) premieňať na iné zlučneniny všeobecného vzorca (I) premenou jednej alebo niekoľkých skupín symbolu R^1 , R^2 a/alebo R^3 na inú skupinu symbolu R^1 , R^2 a/alebo R^3 napríklad tak, že sa redukuje nitroskupina na aminoskupinu napríklad hydrogenáciou v prítomnosti Raney-niklu alebo paládia na uhlí v inertných rozpúšťadlách, ako sú napríklad metanol alebo etanol, a/alebo sa atóm brómu sa nahrádza kyanoskupinou reakciou s kyanidom meďným, a/alebo sa kyanoskupina hydrolyzuje na karboxylovú skupinu, a/alebo sa karboxy-skupina esterifikuje reakciou s alkoholom, a/alebo

sa nitroskupina za hydrogenolytických podmienok acyluje za získania alkylovaných amínov.

Okrem toho sa môže voľná aminoskupina známym spôsobom acylovať chloridom alebo anhydridom kyseliny alebo sa môže alkylovať nesubstituovaným alebo substituovaným alkyhalogenidom účelne v inertnom rozpúšťadle, ako v dichlóretáne alebo v tetrahydrofuráne a/alebo v prítomnosti zásad, ako sú trietylamín alebo pyridín pri teplote -60 až +30 °C.

Prípadne sa môže v zlučnenine všeobecného vzorca (I) funkčne obmenená aminoskupina a/alebo hydroxyskupina solvolýzou alebo hydrogenolýzou známym spôsobom uvoľňovať. Tak sa môže napríklad zlučnenina všeobecného vzorca (I), ktorá obsahuje skupinu vzorca NHCOR^4 alebo COOR^4 , premieňať na zlučneninu všeobecného vzorca (I), ktorá miesto uvedených skupín obsahuje skupinu NH_2 alebo COOH . Skupina COOR^4 sa môže zmydľňovať napríklad roztokom hydroxidu sodného alebo hydroxidu draselného vo vode, v zmesi vody a tetrahydrofuránu alebo v zmesi vody a dioxánu pri teplote 0 až 100 °C.

Zásada všeobecného vzorca (I) sa môže kyselinou premieňať na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvimolárneho množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je etanol, a nasledujúcim odparením. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky neškodné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropiónová, alebo 3-fenylpropiónová, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo čistenie zlučnenín všeobecného vzorca (I).

Na druhej strane sa zlučneniny všeobecného vzorca (I) môžu pôsobením zásad (napríklad hydroxidu alebo uhlíkatu sodného alebo draselného) premieňať na soli so zodpovedajúcim kovom, najmä s alkalickým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy alebo na zodpovedajúce amóniové soli.

Vynález sa tiež týka použitia zlučnenín všeobecného vzorca (I) a/alebo 4-metyl-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamidu, a/alebo 4-amino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamidu, a/alebo ich fyziologicky vhodných solí na výrobu farmaceutických prostriedkov najmä nechemickej cestou. Na tento účel sa môžu spracovávať na vhodnú dávkovaciu formu spolu s aspoň jednou pevnou, kvapalnou a/alebo polokvapalnou látkou zo súboru zahŕňajúceho nosič a pomocné látky prípadne s jednou alebo s niekoľkými ďalšími účinnými látkami.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu spočívajú preto v tom, že obsahujú aspoň jednu zlučneninu všeobecného vzorca (I) a/alebo 4-metyl-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamid, a/alebo 4-amino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamid, a/alebo ich fyziologicky vhodnú soľ.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako no-

siče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne, alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca (I), ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glycerintriacetát, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearan horečnatý, mastenec, lanolín a vazelína. Na orálne použitie sa hodia najmä tablety, pilulky, dražé, kapsuly, prášky, granuláty, sirupy, šravy alebo kvapky, na rektálne použitie čapíky, na parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú kizné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčačlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo aromatické látky. Prípadne môžu obsahovať ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich fyziologicky neškodné soli sa môžu používať na liečbu chorôb, najmä na liečbu vysokého krvného tlaku a nedostatočnosti srdca.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach približne 1 až 500 mg, najmä 5 až 100 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je približne 0,02 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Určitá dávka pre každého jednotlivého pacienta závisí od najrôznejších faktorov, napríklad od účinnosti určitej použitej zlúčeniny, od veku, telesnej hmotnosti, všeobecného zdravotného stavu, pohlavia, od stravy, od okamihu a cesty podania, od rýchlosti vylučovania, od kombinácie liečiv a od závažnosti určitého ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Výraz „obvyklé spracovanie“ v nasledujúcich príkladoch praktického rozpracovania znamená: Prípadne sa pridáva voda, prípadne podľa konštitúcie konečného produktu sa nastavuje hodnota pH na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, uskutočňuje sa oddelenie, vysušenie organickej fázy síranom sodným, filtrácia, odparenie a čistenie chromatografiou na silikagéli a/alebo kryštalizáciou. Hodnoty R_f sú na silikagéli, elučným činidlom je systém etylacetát/metanol 9 : 1. Teploty sa vždy uvádzajú v °C.

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického rozpracovania.

Príklady rozpracovania vynálezu

Príklad 1

Do roztoku 1,53 g 5-amino-2,1,3-benzotiadiazolu, získateľného hydrogenáciou 5-nitro-2,1,3-benzotiadiazolu v prítomnosti Raney-niklu v metanole, v 15 ml pyridínu sa pridá roztok 3 g 5-dimetylamino-naftalénsulfonochloridu („A“) v 10 ml pyridínu. Reakčná zmes sa mieša počas 24 hodín pri teplote 60 °C, reakčná zmes sa vnesie do 75 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a spracuje sa obvyklým spôsobom. Získa sa 5-dimetylamino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-naftalénsulfónamid v podobe žltej pevnej látky s teplotou topenia 73 °C, pričom draselná soľ má teplotu topenia vyššiu ako 300 °C.

Podobne sa získajú reakciou nasledujúcich mZ-5-amino-2,1,3-benzotiadiazolov, kde znamená mZ

4-metyl
6-metyl

7-metyl
4,6-dimetyl
4,7-dimetyl
6,7-dimetyl
4-trifluórmetyl
6-trifluórmetyl
7-trifluórmetyl
4-bróm
6-bróm
7-bróm
4,6-dibróm
4,7-dibróm
6,7-dibróm
4-bróm-6-metyl
4-bróm-7-metyl
6-bróm-7-metyl
4-metyl-6-bróm
4-metyl-7-bróm
6-metyl-7-bróm
4-bróm-6-etyl
4-bróm-7-etyl
6-bróm-7-etyl
4-etyl-6-bróm
4-etyl-7-bróm
6-etyl-7-bróm
4-bróm-6-trifluórmetyl
4-bróm-7-trifluórmetyl
6-bróm-7-trifluórmetyl
4-trifluórmetyl-6-bróm
4-trifluórmetyl-7-bróm
6-trifluórmetyl-7-bróm
4-chlór
6-chlór
7-chlór
4-bróm-6-terc.-butyl
4-bróm-7-terc.-butyl
6-bróm-7-terc.-butyl
4-terc.-butyl-6-bróm
4-terc.-butyl-7-bróm
6-terc.-butyl-7-bróm
4-chlór-6-metyl
4-chlór-7-metyl
6-chlór-7-metyl
4-metyl-6-chlór
4-metyl-7-chlór
6-metyl-7-chlór
4-dimetylamino
6-dimetylamino
7-dimetylamino
s „A“ nasledujúce 5-dimetylamino-mZ-1-naftalénsulfónamidy, kde mZ znamená
N-(4-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl) s teplotou topenia 159 °C
N-(6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(4,6-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(4,7-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(6,7-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(4-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(6-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(4-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl) s teplotou topenia 151 °C
N-(6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(4,6-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
N-(4,7-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)

N-(6,7-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-etyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl) s teplotou topenia
 168 °C
 N-(6-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)

Obdobne sa získa reakciou 4-amino-2,1,3-benzotiadiazolu s „A“ 5-dimetylamino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)-1-naftalénsulfónamid s teplotou topenia 81 °C a reakciou nasledujúcich 4-amino-mZ-2,1,3-benzotiadiazolénov, kde mZ znamená skupinu

5-metyl
 6-metyl
 7-metyl
 5,6-dimetyl
 5,7-dimetyl
 6,7-dimetyl
 4-trifluórmetyl
 6-trifluórmetyl
 7-trifluórmetyl
 5-bróm
 6-bróm
 7-bróm
 5,6-dibróm
 5,7-dibróm
 6,7-dibróm
 5-bróm-6-metyl
 5-bróm-7-metyl
 6-bróm-7-metyl
 5-metyl-6-bróm
 5-metyl-7-bróm
 6-metyl-7-bróm
 5-bróm-6-etyl
 5-bróm-7-etyl
 6-bróm-7-etyl

5-etyl-6-bróm
 5-etyl-7-bróm
 6-etyl-7-bróm
 5-bróm-6-trifluórmetyl
 5-bróm-7-trifluórmetyl
 6-bróm-7-trifluórmetyl
 5-trifluórmetyl-6-bróm
 5-trifluórmetyl-7-bróm
 6-trifluórmetyl-7-bróm
 5-chlór
 6-chlór
 7-chlór
 5-bróm-6-terc.-butyl
 5-bróm-7-terc.-butyl
 6-bróm-7-terc.-butyl
 5-terc.-butyl-6-bróm
 5-terc.-butyl-7-bróm
 6-terc.-butyl-7-bróm
 5-chlór-6-metyl
 5-chlór-7-metyl
 6-chlór-7-metyl
 5-metyl-6-chlór
 5-metyl-7-chlór
 6-metyl-7-chlór
 5-dimetylamino
 6-dimetylamino
 7-dimetylamino
 s „A“ nasledujúce 5-dimetylamino-mZ-1-naftalénsulfónamidy, kde mZ znamená
 N-(5-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl) s teplotou topenia
 154 °C
 N-(6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl) s teplotou topenia
 170 °C
 N-(5,6-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5,7-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6,7-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl) s teplotou
 topenia 182 °C
 N-(6-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5,6-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5,7-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6,7-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-metyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-metyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-metyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-6-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-7-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-bróm-7-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-etyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-etyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-etyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-6-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-trifluórmetyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)

N-(7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-6-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-terc.-butyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-chlór-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-chlór-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-chlór-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl) s teplotou topenia 170 °C
 N-(5-metyl-6-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-metyl-7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-metyl-7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(5-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(6-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)
 N-(7-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl)

Príklad 2

Do roztoku 3,01 g 4-terc.-butyl-N-(1,2-diamino-4-fenyl)-1-benzénsulfónamidu a 4,1 g trietylaminu v 100 ml toluénu sa pridá roztok 3 g tionylchloridu v 15 ml toluénu, zmes sa ohrevom udržiava počas jednej hodiny na teplote 110 °C, spracuje sa obvyklým spôsobom a získa sa 4-terc.-butyl-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzénsulfónamid s teplotou topenia 198 °C.

Obdobne sa získa reakciou N-(1,2-diamino-4-fenyl)-1-benzénsulfónamidu s tionylchloridom N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzénsulfónamid a obdobnou reakciou nasledujúcich N-(1,2-diamino-4-fenyl)-mZ-1-benzénsulfónamidov, kde mZ znamená

4-fluór
 4-chlór
 4-bróm
 4-jód
 4-etyl
 4-propyl
 4-izopropyl
 3,4-dimetyl
 2,5-dimetyl
 2,5-dietyl
 2,4-dietyl
 2,5-dipropyl
 2,4,6-trimetyl
 2,4-dichlór
 2,5-dichlór
 3,4-dichlór
 3,5-dichlór
 5-bróm-2-metoxo
 5-bróm-2-metyl
 5-bróm-2-etyl
 5-bróm-2-propyl
 2,5-difluór
 3,6-difluór
 2,5-dimetoxo
 3,4-dimetoxo
 3-trifluórmetyl
 4-trifluórmetyl
 3,5-di-(trifluórmetyl)
 2,4,5-trichlór
 2-chlór-4-fluór
 3-chlór-5-fluór
 2-chlór-5-metyl
 3-chlór-2-metyl
 5-chlór-2-metoxo
 2-butyl-5-bróm
 2-bróm-5-butyl

2-bróm-5-propyl
 5-fluór-2-metyl
 2-fenyl
 4-tolyl
 2-bróm-5-etyl
 s tionylchloridom nasledujúce N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-mZ-benzénsulfónamid, kde mZ znamená
 4-fluór
 4-chlór
 4-bróm s teplotou topenia 195 °C
 4-jód
 4-etyl
 4-propyl
 4-izopropyl
 3,4-dimetyl
 2,5-dimetyl
 2,5-dietyl
 2,4-dietyl
 2,5-dipropyl
 2,4,6-trimetyl
 2,4-dichlór
 2,5-dichlór
 3,4-dichlór
 3,5-dichlór
 5-bróm-2-metoxo
 5-bróm-2-metyl s teplotou topenia 185 °C
 5-bróm-2-etyl
 5-bróm-2-propyl s teplotou topenia 182 °C
 2,5-difluór
 3,6-difluór
 2,5-dimetoxo
 3,4-dimetoxo
 3-trifluórmetyl
 4-trifluórmetyl
 3,5-di-(trifluórmetyl)
 2,4,5-trichlór
 2-chlór-4-fluór
 3-chlór-5-fluór
 2-chlór-5-metyl
 3-chlór-2-metyl
 5-chlór-2-metoxo
 2-butyl-5-bróm
 2-bróm-5-butyl
 2-bróm-5-propyl s teplotou topenia 299 °C
 5-fluór-2-metyl
 2-fenyl s teplotou topenia 175 °C
 4-tolyl s teplotou topenia 220 °C
 2-bróm-5-etyl s teplotou topenia 183 °C

Príklad 3

Zahrievaním sa udržiava na teplote 75 °C počas 30 minút roztok 1 g 5-dimetylamino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1- alebo -N-(oxid)-1-naftalénsulfónamidu (získateľného zahrievaním 5-dimetylamino-N-(1-azido-2-nitro-4-fenyl)-1-naftalénsulfónamidu v ľadovej kyseline octovej) a 5 ml trietylfosfitu v 50 ml absolútneho etanolu. Po odstránení rozpúšťadla a obvyklom spracovaní sa získa 5-dimetylamino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-naftalénsulfónamid s teplotou topenia 106 °C.

Obdobne sa získajú reakciou nasledujúcich 5-dimetylamino-mZ-1-naftalénsulfónamidov, kde mZ znamená
 N-(4-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4,6-dimetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4,7-dimetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1- alebo

3-N-oxid)
 N-(6,7-dimetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4,6-dibróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4,7-dibróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6,7-dibróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-bróm-6-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-bróm-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-bróm-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-metyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-metyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-metyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-bróm-6-etyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-bróm-7-etyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-bróm-7-etyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-etyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-etyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-etyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-bróm-6-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-trifluórmetyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-bróm-6-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-terc.-butyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-metyl-6-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-metyl-7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-metyl-7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(7-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-kyán-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-kyán-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(7-kyán-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-metoxycarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-metoxycarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(7-metoxycarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-etoxykarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-etoxykarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(7-etoxykarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(4-acetamido-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(6-acetamido-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 N-(7-acetamido-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl-1- alebo 3-N-oxid)
 s trietylfosfitom nasledujúce 5-dimetylamino-mZ-1-naftalénsulfónamidy, kde mZ znamená skupinu
 N-(4-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dimetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dimetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dimetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dibróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dibróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dibróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)

N-(4-bróm-6-etyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-etyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-etyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-etyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-6-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-kyán-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-kyán-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-kyán-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-metoxycarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-metoxycarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-metoxycarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-etoxycarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-etoxycarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-etoxycarbonyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-acetamido-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-acetamido-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-acetamido-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)

Príklad 4

Za tlaku okolia a za teploty 20 °C sa hydrogenuje roztok 1 g 3-nitro-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzénsulfónamidu v 25 ml metanolu na 1 g Raney-niklu. Roztok sa sfiltruje, odparí, a tak sa získa 3-amino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzénsulfónamid.

Obdobne sa získajú pri použití

4-nitro-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamidu,
 2-nitro-5-metyl-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamidu,
 2-metyl-5-nitro-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamidu,
 4-nitro-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamidu,
 3-nitro-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamidu,
 2-nitro-5-metyl-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamidu a
 2-metyl-5-nitro-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamidu
 nasledujúce zlúčeniny
 4-amino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamid

2-amino-5-metyl-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamid
 2-metyl-5-amino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamid
 4-amino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamid
 3-amino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamid
 2-amino-5-metyl-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamid
 2-metyl-5-amino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzolsulfónamid

Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou 5-amino-2,1,3-benzoxadiazolu (získateľného redukciou 5-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-1- alebo 3-N-oxidu trietylfosfitom) s 2-etylbenzénsulfochloridom 2-etyl-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzénsulfónamid.

Obdobne sa získajú z 5-amino-mZ-2,1,3-benzoxadiazolov, kde mZ znamená skupinu

4-metyl
 6-metyl
 7-metyl
 4,6-dimetyl
 4,7-dimetyl
 6,7-dimetyl
 4-trifluórmetyl
 6-trifluórmetyl
 7-trifluórmetyl
 4-bróm
 6-bróm
 7-bróm
 4,6-dibróm
 4,7-dibróm
 6,7-dibróm
 4-bróm-6-metyl
 4-bróm-7-metyl
 6-bróm-7-metyl
 4-metyl-6-bróm
 4-metyl-7-bróm
 6-metyl-7-bróm
 4-bróm-6-etyl
 4-bróm-7-etyl
 6-bróm-7-etyl
 4-etyl-6-bróm
 4-etyl-7-bróm
 6-etyl-7-bróm
 4-bróm-6-trifluórmetyl
 4-bróm-7-trifluórmetyl
 6-bróm-7-trifluórmetyl
 4-trifluórmetyl-6-bróm
 4-trifluórmetyl-7-bróm
 6-trifluórmetyl-7-bróm
 4-chlór
 6-chlór
 7-chlór
 4-bróm-6-terc.-butyl
 4-bróm-7-terc.-butyl
 6-bróm-7-terc.-butyl
 4-terc.-butyl-6-bróm
 4-terc.-butyl-7-bróm
 6-terc.-butyl-7-bróm
 4-chlór-6-metyl
 4-chlór-7-metyl
 6-chlór-7-metyl
 4-metyl-6-chlór
 4-metyl-7-chlór
 6-metyl-7-chlór
 4-dimetylamino
 6-dimetylamino

N-(6-bróm-7-etyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-etyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-6-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(4-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(6-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 N-(7-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)
 Obdobne sa získajú z 5-amino-mZ-2,1,3-benzotiadiazolov, kde mZ znamená skupinu
 4-metyl
 6-metyl
 7-metyl
 4,6-dimetyl
 4,7-dimetyl
 6,7-dimetyl
 4-trifluórmetyl
 6-trifluórmetyl
 7-trifluórmetyl
 4-bróm
 6-bróm
 7-bróm
 4,6-dibróm
 4,7-dibróm
 6,7-dibróm
 4-bróm-6-metyl
 4-bróm-7-metyl
 6-bróm-7-metyl
 4-metyl-6-bróm
 4-metyl-7-bróm
 6-metyl-7-bróm
 4-bróm-6-etyl
 4-bróm-7-etyl
 6-bróm-7-etyl
 4-etyl-6-bróm
 4-etyl-7-bróm
 6-etyl-7-bróm
 4-bróm-6-trifluórmetyl
 4-bróm-7-trifluórmetyl
 6-bróm-7-trifluórmetyl
 4-trifluórmetyl-6-bróm
 4-trifluórmetyl-7-bróm
 6-trifluórmetyl-7-bróm
 4-chlór
 6-chlór
 7-chlór
 4-bróm-6-terc.-butyl

4-bróm-7-terc.-butyl
 6-bróm-7-terc.-butyl
 4-terc.-butyl-6-bróm
 4-terc.-butyl-7-bróm
 6-terc.-butyl-7-bróm
 4-chlór-6-metyl
 4-chlór-7-metyl
 6-chlór-7-metyl
 4-metyl-6-chlór
 4-metyl-7-chlór
 6-metyl-7-chlór
 4-dimetylamino
 6-dimetylamino
 7-dimetylamino
 reakciou s 2-etylbenzénsulfochloridom nasledujúce 2-etyl-
 -mZ-benzénsulfónamidy, kde mZ znamená
 N-(4-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-etyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)

a obdobnou reakciou s 2-etyl-5-brómbenzénsulfochloridom nasledujúce 2-etyl-5-bróm-mZ-benzénsulfónamidy, kde mZ znamená

N-(4-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-etyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 a obdobnou reakciou s 2-propyl-5-brómbenzénsulfochloridom nasledujúce 2-propyl-5-bróm-mZ-benzénsulfónamidy, kde mZ znamená

N-(4-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dimetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)

N-(6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,6-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4,7-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6,7-dibróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-etyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-etyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-etyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-6-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-6-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-6-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-chlór-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-chlór-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-6-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-metyl-7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-metyl-7-chlór-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(4-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(6-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)
 N-(7-dimetylamino-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)

Príklad 6

Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou 6-amino-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridínu s „A“ 5-dimetyl-amino-N-(1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridín-6-yl)-1-naftálsulfónamid.

Obdobne sa získajú z nasledujúcich mZ-6-amino-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridínov, kde mZ znamená skupinu

5-metyl
 7-metyl
 5,7-dimetyl
 5-trifluórmetyl
 7-trifluórmetyl
 5-bróm
 7-bróm
 5,7-dibróm
 5-bróm-7-metyl
 5-metyl-7-bróm
 5-bróm-7-etyl
 5-etyl-7-bróm
 5-bróm-7-trifluórmetyl
 5-trifluórmetyl-7-bróm
 5-chlór
 7-chlór
 5-bróm-7-terc.-butyl
 5-terc.-butyl-7-bróm

5-chlór-7-metyl
5-metyl-7-chlór
5-dimetylamino
7-dimetylamino
reakciou s „A“ nasledujúce 5-dimetylamino-N-(mZ-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridín-6-yl)-1-naftalénsulfónamidy, kde mZ znamená skupinu

5-metyl
7-metyl
5,7-dimetyl
5-trifluórmetyl
7-trifluórmetyl
5-bróm
7-bróm
5,7-dibróm
5-bróm-7-metyl
5-metyl-7-bróm
5-bróm-7-etyl
5-etyl-7-bróm
5-bróm-7-trifluórmetyl
5-trifluórmetyl-7-bróm
5-chlór
7-chlór
5-bróm-7-terc.-butyl
5-terc.-butyl-7-bróm
5-chlór-7-metyl
5-metyl-7-chlór
5-dimetylamino
7-dimetylamino

Obdobne sa získa reakciou 6-amino-1,2,5-tiadiazolo-[3,4-b]-pyridínu s „A“ 5-dimetylamino-N-(1,2,5-tiadiazolo-[3,4-b]-pyridín-6-yl)-1-naftalénsulfónamid.

Obdobne sa získajú z nasledujúcich mZ-6-amino-1,2,5-tiadiazolo-[3,4-b]-pyridínov, kde mZ znamená skupinu

5-metyl
7-metyl
5,7-dimetyl
5-trifluórmetyl
7-trifluórmetyl
5-bróm
7-bróm
5,7-dibróm
5-bróm-7-metyl
5-metyl-7-bróm
5-bróm-7-etyl
5-etyl-7-bróm
5-bróm-7-trifluórmetyl
5-trifluórmetyl-7-bróm
5-chlór
7-chlór
5-bróm-7-terc.-butyl
5-terc.-butyl-7-bróm
5-chlór-7-metyl
5-metyl-7-chlór
5-dimetylamino
7-dimetylamino
reakciou s „A“ nasledujúce 5-dimetyl-amino-N-(mZ-1,2,5-tiadiazolo-[3,4-b]-pyridín-6-yl)-1-naftalénsulfónamidy, kde mZ znamená skupinu
5-metyl s teplotou topenia 192 °C
7-metyl
5,7-dimetyl
5-trifluórmetyl
7-trifluórmetyl
5-bróm
7-bróm
5,7-dibróm

5-bróm-7-metyl
5-metyl-7-bróm
5-bróm-7-etyl
5-etyl-7-bróm
5-bróm-7-trifluórmetyl
5-trifluórmetyl-7-bróm
5-chlór
7-chlór
5-bróm-7-terc.-butyl
5-terc.-butyl-7-bróm
5-chlór-7-metyl
5-metyl-7-chlór
5-dimetylamino
7-dimetylamino

Obdobne sa získa reakciou 5-amino-1,2,5-tiadiazolo-[3,4-b]-pyridínu s „A“ 5-dimetylamino-N-(1,2,5-tiadiazolo-[3,4-b]-pyridín-5-yl)-1-naftalénsulfónamid.

Obdobne sa získa reakciou 7-amino-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridínu s „A“ 5-dimetylamino-N-(1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridín-7-yl)-1-naftalénsulfónamid.

Obdobne sa získajú z nasledujúcich mZ-7-amino-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridínov, kde mZ znamená skupinu

5-metyl
6-metyl
5,6-dimetyl
5-trifluórmetyl
6-trifluórmetyl
5-bróm
6-bróm
5,6-dibróm
5-bróm-6-metyl
5-metyl-6-bróm
5-bróm-6-etyl
5-etyl-6-bróm
5-bróm-6-trifluórmetyl
5-trifluórmetyl-6-bróm
5-chlór
6-chlór
5-bróm-6-terc.-butyl
5-terc.-butyl-6-bróm
5-chlór-6-metyl
5-metyl-6-chlór
5-dimetylamino
6-dimetylamino
reakciou s „A“ nasledujúce 5-dimetyl-amino-N-(mZ-1,2,5-oxadiazolo-[3,4-b]-pyridín-6-yl)-1-naftalénsulfónamidy, kde mZ znamená skupinu
5-metyl
6-metyl
5,6-dimetyl
5-trifluórmetyl
6-trifluórmetyl
5-bróm
6-bróm
5,6-dibróm
5-bróm-6-metyl
5-metyl-6-bróm
5-bróm-6-etyl
5-etyl-6-bróm
5-bróm-6-trifluórmetyl
5-trifluórmetyl-6-bróm
5-chlór
6-chlór
5-bróm-6-terc.-butyl
5-terc.-butyl-6-bróm
5-chlór-6-metyl
5-metyl-6-chlór

5-dimetylamino

6-dimetylamino.

Obdobne sa získa reakciou 7-amino-1,2,5-tiadiazolo-[3,4-b]-pyridínu s „A“ 5-dimetylamino-N-(1,2,5-tiadiazolo-[3,4-b]-pyridín-7-yl)-1-naftalénsulfónamid.

Obdobne sa získajú z nasledujúcich mZ-7-amino-1,2,5-tiadiazolo-[3,4-b]-pyridínov, kde mZ znamená skupinu

5-metyl

6-metyl

5,6-dimetyl

5-trifluórmetyl

6-trifluórmetyl

5-bróm

6-bróm

5,6-dibróm

5-bróm-6-metyl

5-metyl-6-bróm

5-bróm-6-etyl

5-etyl-6-bróm

5-bróm-6-trifluórmetyl

5-trifluórmetyl-6-bróm

5-chlór

6-chlór

5-bróm-6-terc.-butyl

5-terc.-butyl-6-bróm

5-chlór-6-metyl

5-metyl-6-chlór

5-dimetylamino

6-dimetylamino

reakciou s „A“ nasledujúce 5-dimetylamino-N-(mZ-1,2,5-tiadiazolo-[3,4-b]-pyridín-6-yl)-1-naftalénsulfónamidy, kde mZ znamená skupinu

5-metyl

6-metyl

5,6-dimetyl

5-trifluórmetyl

6-trifluórmetyl

5-bróm

6-bróm

5,6-dibróm

5-bróm-6-metyl

5-metyl-6-bróm

5-bróm-6-etyl

5-etyl-6-bróm

5-bróm-6-trifluórmetyl

5-trifluórmetyl-6-bróm

5-chlór

6-chlór

5-bróm-6-terc.-butyl

5-terc.-butyl-6-bróm

5-chlór-6-metyl

5-metyl-6-chlór

5-dimetylamino

6-dimetylamino.

Príklad 7

Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou 4-amino-2,1,3-benzoxadiazolu s „A“ 5-dimetylamino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1-naftalénsulfónamid a z nasledujúcich 4-amino-mZ-2,1,3-benzoxadiazolov, kde mZ znamená skupinu

5-metyl

6-metyl

7-metyl

5,6-dimetyl

5,7-dimetyl

6,7-dimetyl

5-trifluórmetyl

6-trifluórmetyl

7-trifluórmetyl

5-bróm

6-bróm

7-bróm

5,6-dibróm

5,7-dibróm

6,7-dibróm

5-bróm-6-metyl

5-bróm-7-metyl

6-bróm-7-metyl

5-metyl-6-bróm

5-metyl-7-bróm

6-metyl-7-bróm

5-bróm-6-etyl

5-bróm-7-etyl

6-bróm-7-etyl

5-etyl-6-bróm

5-etyl-7-bróm

6-etyl-7-bróm

5-bróm-6-trifluórmetyl

5-bróm-7-trifluórmetyl

6-bróm-7-trifluórmetyl

5-trifluórmetyl-6-bróm

5-trifluórmetyl-7-bróm

6-trifluórmetyl-7-bróm

5-chlór

6-chlór

7-chlór

5-bróm-6-terc.-butyl

5-bróm-7-terc.-butyl

6-bróm-7-terc.-butyl

5-terc.-butyl-6-bróm

5-terc.-butyl-7-bróm

6-terc.-butyl-7-bróm

5-chlór-6-metyl

5-chlór-7-metyl

6-chlór-7-metyl

5-metyl-6-chlór

5-metyl-7-chlór

6-metyl-7-chlór

5-dimetylamino

6-dimetylamino

7-dimetylamino

reakciou s „A“ nasledujúce 5-dimetylamino-mZ-1-naftalénsulfónamidy, kde mZ znamená

N-(5-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(6-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(5,6-dimetyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(5,7-dimetyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(6,7-dimetyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(5-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(6-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(5-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(5,6-dibróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(5,7-dibróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(6,7-dibróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(5-bróm-6-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(5-bróm-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(6-bróm-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(5-metyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(5-metyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)

N-(6-metyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-6-etyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-7-etyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-bróm-7-etyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-etyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-etyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-etyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-6-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-bróm-7-trifluórmetyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-trifluórmetyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-trifluórmetyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-6-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-bróm-7-terc.-butyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-terc.-butyl-6-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-terc.-butyl-7-bróm-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-chlór-6-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-chlór-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-chlór-7-metyl-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-metyl-6-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-metyl-7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-metyl-7-chlór-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(5-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(6-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)
 N-(7-dimetylamino-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl).

Príklad 8

Zmieša sa roztok 6 g 4-amino-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1-benzénsulfónamidu a 0,5 g chloridu titaničitého v 100 ml metanolu s 1 ml čerstvo destilovaného acetaldehydu. Pridajú sa 4 g natriumkyánborhydridu a mieša sa počas 30 hodín. Pridá sa studená polokonzentrovaná kyselina chlorovodíková, reakčná zmes sa spracuje obvyklým spôsobom a získa sa 4-etylamo-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzénsulfónamid.

Príklad 9

Zmieša sa roztok 1 g 4-izokyanát-N-(4-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzénsulfónamidu (získateľného reakciou 4-bróm-5-amino-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazolu so 4-izokyanátbenzosulfochloridom) v 80 ml toluénu s 0,5 g pyrolidínu a mieša sa počas jednej hodiny pri teplote 90 °C. Po spracovaní obvyklým spôsobom sa získa 4-pyrolidinoamido-N-(4-bróm-7-metyl-2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-benzénsulfónamid.

Príklad 10

Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou 5-amino-2,1,3-benzotiadiazolu s nasledujúcimi M-naftalénsulfonochloridmi, kde M znamená skupinu
 5-dietylamino
 5-izopropylamino
 5-izopropylmetylamino
 5-metylamino
 5-etylamo
 5-propylamino
 5-butylamino
 5-pentylamino
 s nasledujúcimi M-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-1-naftalénsulfonamidmi, kde M znamená skupinu

5-dietylamino
 5-izopropylamino
 5-izopropylmetylamino
 5-metylamino
 5-etylamo
 5-propylamino
 5-butylamino
 5-pentylamino.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú farmaceutické prostriedky.

Príklad A

Injekčné fioly

Roztok 100 g účinnej zložky všeobecného vzorca (I) a 5 g dinátriumhydrogénfosfátu v 3 litroch dvakrát destilovanej vody sa nastaví na hodnotu pH 6,5 2N kyselinou chlorovodíkovou, sterilne sa sfiltruje a plní sa do injekčných fiol a lyofilizuje sa za sterilných podmienok, fioly sa uzatvoria sterilným spôsobom. Každá injekčná fiola obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B

Čapíky

Roztopí sa 20 g účinnej zložky všeobecného vzorca (I) so 100 g sójového lecitínu a s 1400 g kakaového masla, zmes sa leje do foriem a nechá sa schladnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C

Roztok

Prípraví sa roztok 1 g účinnej zložky všeobecného vzorca (I), 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogénfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogénfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarением. Roztok sa používa ako očné kvapky.

Príklad D

Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej zložky všeobecného vzorca (I) s 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E

Tablety

Zmes 1 kg účinnej zložky všeobecného vzorca (I), 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg masťenca a 0,1 kg steáranu horečnatého sa lisovaním spracuje na tablety známym spôsobom, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad F

Dražé

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa potom známym spôsobom vybavujú povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, masťenca, traganu a farbiva.

Príklad G

Kapsuly

Známy spôsobom sa plnia 2 kg účinnej látky všeobecného vzorca (I) do tvrdých želatínových kapsúl tak, aby každá kapsula obsahovala 20 mg účinnej látky.

Príklad H

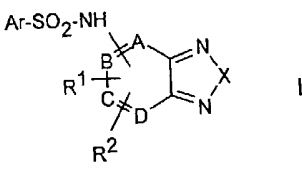
Ampulky

Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca (I) v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne filtruje, plní sa do ampuliek, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a za sterilných podmienok sa uzavrie. Každá ampulka obsahuje 10 mg účinnej látky.

Výsledky testov účinnosti

Účinnosť zlúčenín podľa vynálezu dokladajú výsledky farmakologických testov. Pri niektorých charakteristických zlúčeninách všeobecného vzorca (I) sa získali hodnoty IC_{50} (koncentrácia v $\mu\text{mol/liter}$, pri ktorej sa dosahuje 50 % inhibícia väzby ^{125}I -endotelínu-1 na membrány aorty potkana ET_A) uvedené v nasledujúcej tabuľke.

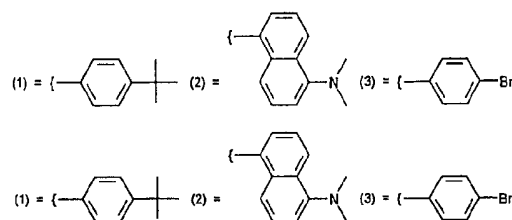
Tabuľka

							
A=B-C=D	R ⁴	R ²	X	Ar	IC ₅₀	T.t. °C	strana/ riadok
(I) 5-y1*	H	H	S	(1)	>10	198	24/6
(I) 5-y1	H	H	S	(2)	0,022	>300 draselná soľ	
(I) 5-y1*	4-Cl	H	S	(2)	3	168	19/5
(I) 4-y1	7-CH ₃	H	S	(2)	2,8	170	22/5
(I) 4-y1	6-CH ₃	7-CH ₃	S	(2)	>10	182	22/8
(I) 4-y1	6-Cl	7-CH ₃	S	(2)	>10	170	22/5
(I) 5-y1	H	H	S	(3)	>10	195	26/5
(I) 5-y1	H	H	S	(4)	1,4	185	26/21
(I) 5-y1	H	H	S	(5)	4,3	182	26/23
(I) 5-y1	H	H	S	(6)	0,79	299	27/15
(I) 5-y1	H	H	O	(2)	0,4	106	27/27
(I) 5-y1	H	H	S	(8)	0,0054	185-187	63/25
(I) 5-y1	H	H	S	(9)	0,0021	145-147	63/24
(I) 5-y1	H	H	S	(7)	0,11	175	27/17
(II) 6-y1	5-CH ₃	H	S	(2)	3,3	192	52/16
(II) 6-y1	H	H	S	(2)	0,012		51/8

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

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

* Poloha skupiny NH-SO₂-Ar

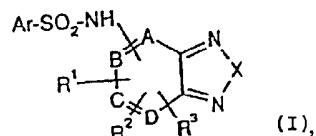


Priemyselná využiteľnosť

Derivát sulfónamidu ako účinná látka na výrobu farmaceutických prostriedkov v humánnej a veterinárnej medicíne, najmä na profylaxiu a/alebo terapiu ochorenia srdca, krvného obehu a ciev a predovšetkým na liečbu vysokého krvného tlaku a nedostatočnosti srdca.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca (I)



kde znamená

-A=B-C=D- skupinu -CH=CH-CH=CH-, v ktorej sú prípadne jedna alebo dve skupiny CH nahradené atómom dusíka,

Ar fenylovú alebo naftylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo má jeden, dva alebo tri substituenty zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, Hal, skupinu Q, fenylovú skupinu alebo skupinu NR⁴R⁵,

R¹, R², R³ od seba nezávisle chýba alebo znamená atóm vodíka, Hal alebo Q,

R⁴ a R⁵ od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu Q,

Q alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

X atóm kyslíka alebo síry,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

n 1, 2 alebo 3

a jeho soli

s výnimkou 4-metyl-N-(2,1,3-benzotriazol-5-yl)-benzénsulfónamidu a 4-amino-N-(2,1,3-benzotriazol-5-yl)-benzénsulfónamidu.

2. Derivát sulfónamidu podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), zvolený zo súboru zahŕňajúceho

a) 5-brom-2-etyl-N-(2,1,3-benzotriazol-5-yl)benzénsulfónamid,

b) 2,5-dichlór-N-(2,1,3-benzotriazol-5-yl)benzénsulfónamid,

c) 5-brom-2-propyl-N-(2,1,3-benzotriazol-5-yl)benzénsulfónamid,

d) 5-dimetylamo-N-(2,1,3-benzotriazol-5-yl)naftalénsulfónamid,

e) 5-dimetylamo-N-[6-metyl-(2,1,3-benzotriazol-5-yl)]naftalénsulfónamid,

f) 5-dimetylamo-N-[4-brom-(2,1,3-benzotriazol-5-yl)]-naftalénsulfónamid,

g) 5-dimetylamo-N-(2,1,3-benzotriazol-4-yl)naftalénsulfónamid,

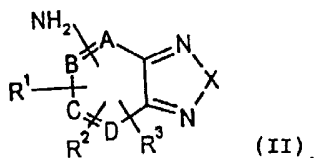
h) 5-dimetylamo-N-([1,2,5]-oxadiazol[3,4-b]pyridín-6-yl)]naftalénsulfónamid,

i) 5-dimethylamino-N-(1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naftalénsulfónamid,

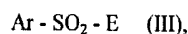
j) 5-dimethylamino-N-(6-bróm-7-metyl-1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naftalénsulfónamid,

k) 2-fenyl-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)benzénsulfónamid.

3. Spôsob prípravy derivátu sulfónamidu a jeho soli podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam, **v y z n a - č u j ú c i s a t ý m**, že sa necháva reagovať zlučenie všeobecného vzorca (II)



kde má -A=B-C=D-, R^1 , R^2 , R^3 a X uvedený význam, so zlučeninou všeobecného vzorca (III)



kde znamená

E atóm chlóru, brómu alebo jódu, alebo voľnú, alebo reakčne obmenenú hydroxylovú skupinu a

Ar má uvedený význam,

alebo sa zásada alebo kyselina zlučiny všeobecného vzorca (I) premieňa na svoju soľ.

4. Farmaceutický prostriedok na boj proti chorobám, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako účinnú látku derivát sulfónamidu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a/alebo 4-metyl-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamid, a/alebo 4-amino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamid, a/alebo ich fyziologicky vhodné soli.

5. Derivát sulfónamidu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a/alebo 4-metyl-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamid, a/alebo 4-amino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamid, a/alebo ich fyziologicky vhodné soli ako endotelín-receptorové antagonisy.

6. Použitie derivátu sulfónamidu všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a/alebo 4-metyl-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamidu, a/alebo 4-amino-N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-yl)-benzénsulfónamidu, a/alebo ich fyziologicky vhodných soli na výrobu liečiva.

Koniec dokumentu