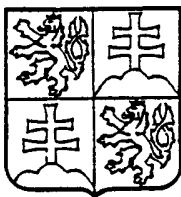


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 02192-91.U

(13) A3

(22) 15.07.91

(32) 17.07.90

(31) 90/554226

(33) US

(40) 16.09.92

5(51) C 07 D 207/36,  
307/64,  
333/34,  
A 61 K 31/64

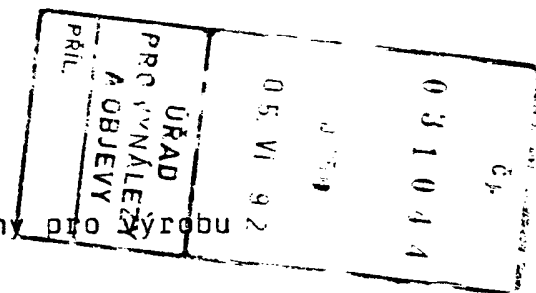
(71) Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, US

(72) Howbert James Jeffry, Indianapolis, Indiana, US  
Mohamadi Fariborz, Indianapolis, Indiana, US  
Spees Michael Marriott, Indianapolis, Indiana, US

(54) Použití derivátů thiofensulfonylmočoviny pro výrobu farmaceutických prostředků

(57) Použití derivátů thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce I, kde  $X^1$  a  $X^2$  jsou nezávisle vodík, atom halogenu, trifluormethyl nebo methylová skupina  $1^1$  a předpokladu, že nejméně jeden ze symbolů  $X^1$  a  $X^2$  je chlor, brom, fluor nebo trifluormethyl. A je a) nebo b), kde Z je kyslík, dusík nebo síra,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vodík, atom halogenu,  $C_{1-3}$  alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxy skupina nebo  $C_{1-3}$ -alkylthioskupina, a jejich farmaceuticky přijatelné soli, pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení vnitřních neoplazmat.

Použití derivátů thiofensulfonylmočoviny pro výrobu farmaceutických prostředků



### Oblast techniky

Vynález se týká použití derivátů thiofensulfonylmočoviny pro výrobu farmaceutických prostředků, farmaceutických prostředků s protinádorovým účinkem, které tyto látky obsahují a způsobu výroby účinných látek.

### Dosavadní stav techniky

Podle American Cancer Society okolo 494 000 lidí zemřelo v roce 1988 ve Spojených státech na rakovinu. Jedno z pěti úmrtí ze všech úmrtí ve Spojených státech je způsobeno rakovinou. Ačkoli se chemoterapie stala jednou ze základních metod léčení rakoviny, s níž se nové látky stávaly dostupnými k užití v chemoterapii rakoviny v nynějších letech poklesla, jak je uvedeno Horowitzem a dalšími "Phase II Testing of Melphalan in Children with Newly Diagnosed Rhabdomyosarcoma: A Model for Anticancer Drug Development", Journal of Clinical Oncology, sv. 6, č. 2, str. 308 - 314 (1988). V souladu s tím je značná potřeba nových léků, které jsou účinné v inhibici růstu nádorů.

Aby bylo užitečné, mělo by nové chemoterapeutikum mít široké spektrum aktivity, velký terapeutický index a být chemicky stabilní a kompatibilní s jinými činidly. Vedle toho by bylo vhodné pro nové činidlo mít perorální účinnost, takže počáteční léčení a následná udržovaná terapie je mnohem vhodnější a méně traumatizující pro pacienta.

Nyní bylo nalezeno, že určité thiofenylsulfonylmočoviny jsou zejména užitečné v terapii pevných nádorů. Tyto sloučeniny jsou relativně netoxické a mají výtečný terapeutický index.

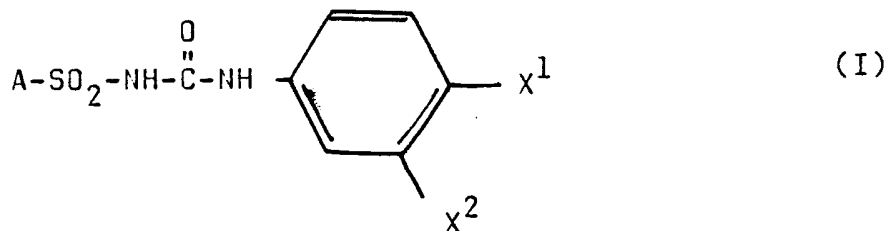
Některé diarylsulfonylmočoviny byly uváděny jako aktivní protinádorová činidla, například US patent č. 4 845 128 Harpera a spol. (1989), Grindey a spol., American Association of Cancer Research, sv. 27, str. 277 (1986) a Houghton a spol., Cancer Chemother. Pharmacol., (1989), 25, 84 - 88. V těchto odkazech není žádná domněnka, že thiofensulfonylmočoviny by se měly běžně aplikovat nebo, že by tyto sloučeniny byly užitečné jako protinádorová činidla.

Určité thiofensulfonylmočoviny byly popsány v Shawali a spol., Journal of Drug Research Egypt, sv. 5, č. 1, str. 117 (1973), uvedl N-thiofensulfonyl-N'-/4-chlorbenzen/močovinu. Holland, Journal of Organic Chemistry, sv. 26, str. 1662 (1961) referoval výrobu několika thiofensulfonylmočoviny sloučenin, včetně určitých N'-/4-fluorbenzenových/sloučenin. McLamore, US patent č. 2 979 437 (1961) odhaluje řadu arylalkensulfonylmočoviny, které mají hypoglykemickou účinnost.

Žádný z těchto odkazů nenavrhoval nebo neobjevoval protinádorovou účinnost thiofensulfonylmočoviny sloučenin nynějšího vynálezu. Vedle toho zde není žádný návrh nebo objev nárokovaných sloučenin tohoto vynálezu.

#### Podstata vynálezu

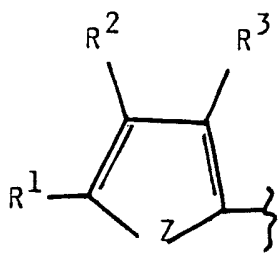
Podstatu vynálezu tvoří použití derivátů thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce I



kde

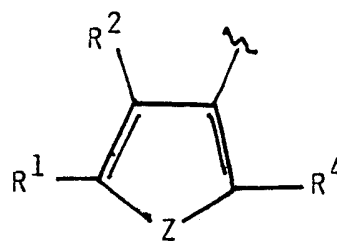
$X^1$  a  $X^2$  jsou nezávisle vodík, atom halogenu, trifluormethyl nebo methylová skupina za předpokladu, že nejméně jeden ze symbolů  $X^1$  a  $X^2$  je chlor, brom, fluor nebo trifluormethyl,

A je



(a)

nebo



(b)

kde

Z je kyslík, dusík nebo síra,

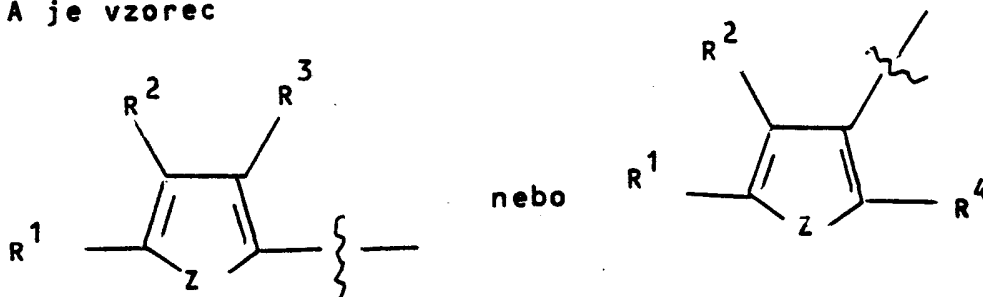
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vodík, halo,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxy nebo  $C_{1-3}$ -alkylthioskupina,

a její farmaceuticky přijatelné soli..

V dalším uskutečnění tohoto vynálezu pozůstává ze sloučenin vzorce I, kde

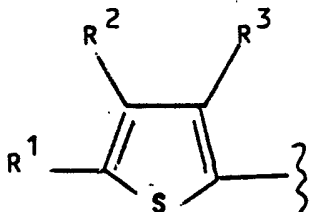
$X^1$  a  $X^2$  jsou nezávisle vodík, halo, methyl nebo trifluor-methylskupina s výjimkou, že nejméně jedna z  $X^1$  a  $X^2$  je chlor, brom, fluor nebo trifluormethyl,

A je vzorec



kde Z je síra, kyslík nebo dusík,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle halo,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxy nebo  $C_{1-3}$ -alkylthioskupina s výjimkou, že když A je vzorec



pak nejméně jeden z  $R^1$ ,  $R^2$  nebo  $R^3$  je substituent jiný než vodík

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

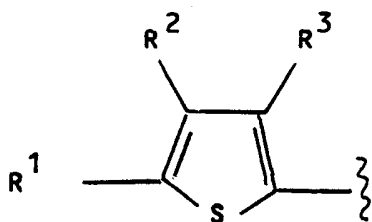
V jiném uskutečnění tohoto vynálezu se poskytuje metoda pro léčení vnímatelných neoplasmát u savců aplikací savcům účinných množství při nejmenším jedné sloučeniny vzorce I.

V dalším uskutečnění tohoto vynálezu se poskytují farmaceutické přípravky tvořené sloučeninou vzorce I v kombinaci s vhodným farmaceutickým nosičem, ředidlem nebo vehikulem. Tyto přípravky jsou zejména užitečné v léčení savců trpících citlivými neoplasmaty.

### Detailní popis

Jak je zde použit termín "halo" znamená fluor, chlor, brom a jod. Termín "C<sub>1-3</sub>-alkyl" odpovídá metylu, ethylu, n-propylu a isopropylu. Termín "C<sub>1-3</sub>-alkoxy" znamená methoxy, ethoxy, propoxy a isopropoxyskupinu. Termín "C<sub>1-3</sub>-alkylthio" odpovídá methylthio, ethylthio, propylthio a isopropylthioskupině.

Výhodné sloučeniny k užití v této metodě jsou ty se vzorcem I, ve kterém X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> jsou nezávisle chlor, brom, fluor, trifluormethyl a vodík s výjimkou, že nejméně jeden z X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> je chlor nebo brom, Z je síra nebo kyslík a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> jsou nezávisle vodík, C<sub>1-2</sub>-alkyl, C<sub>1-2</sub>-alkoxy, C<sub>1-2</sub>-alkylthio, chlor, brom nebo fluor, s výjimkou, že když A je



nejméně jeden z R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> je jiný než vodík.

Mnohem výhodnější sloučeniny vzorce I užitečné v současné metodě zahrnují N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-4,5-dimethyl-2-thiofensulfonamid, N-[[/3,4-dichlorfenyl/amino]karbonyl]-4,5-dimethyl-2-thiofensulfonamid, N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-2-thiofensulfonamid, N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-/methylthio/-2-thiofensulfonamid, N-[[/3,4-dichlorfenyl/amino]karbonyl]-2-thiofensulfonamid, N-[[/3,4-dichlorfenyl/amino]karbonyl]-5-methyl-2-thiofensulfonamid, N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-propoxy-2-thiofensulfonamid, N-[[/3,4-dichlorfenyl/amino]karbonyl]-5-ethyl-2-thiofensulfonamid, N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-methyl-2-thiofensulfonamid a N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-3-methyl-2-thiofensulfonamid, a jejich soli.

Nejvýhodnější sloučeniny současného vynálezu zahrnují N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-chlor-2-thiofensulfonamid, N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-ethyl-2-thiofensulfonamid, N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-ethyl-2-furansulfonamid, N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-methoxy-2-thiofensulfonamid, N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-ethoxy-2-thiofensulfonamid a jejich soli.

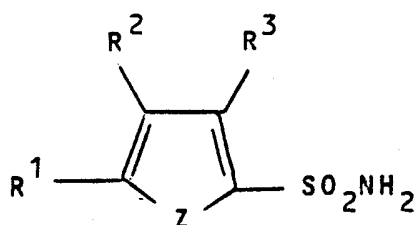
Sloučeniny vzorce I jsou obecně referovány jako deriváty N-[[/substituovaný fenyl/amino]karbonyl]thiofensulfonamidy, -furansulfonamidy nebo -pyrrolsulfonamidy. Alternativně sloučeniny mohou být referovány jako 1- a 3-substituované sulfonylmočoviny nebo N- a N'-substituované sulfonylmočoviny.

Tento vynález zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli sloučenin vzorce I. Sloučeniny tohoto vynálezu mohou reagovat se zásaditými materiály jako jsou hydroxidy alkalických kovů nebo alkalických zemních kovů, uhličitany a bikarbonáty, včetně bez omezení hydroxid sodný, uhličitán sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid lithný atp. k vytvoření farmaceuticky přijatelných solí, jako je odpovídající sodná, draselná, lithná nebo vápenatá sůl. Netoxické

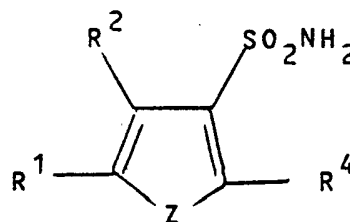
organické báze mohou být také užity, včetně primárních, sekundárních a terciárních alkylaminů jako je methyamin, triethylamin a podobně.

Sloučeniny vzorce I mohou být vyrobeny jakoukoli metodou známou v literatuře. Obecně tyto metody zahrnují buď reakci sulfonamidu s isokyanátem nebo reakci sulfonylkarbamátu s vhodně substituovaným anilinem

Výhodná metoda výroby sloučenin vzorce I zahrnuje reakce sulfonamidu vzorce IIa nebo IIb

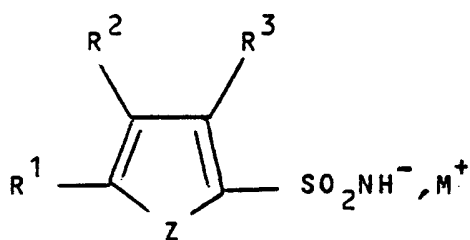


/IIa/

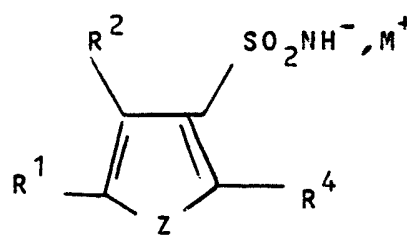


/IIb/

se zásaditým materiálem k získání reaktivního anionu vzorce IIa' nebo IIb'



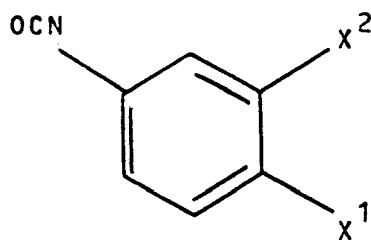
/IIa'/



/IIb'/

kde  $M^+$  je protiion, před kontaktováním arylisokyanátu vzorce III





/III/

kde

$X^1$ ,  $X^2$ , Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají význam definovaný shora.

Může být použit jakýkoli zásaditý materiál jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lithný, methoxid sodný, hydrid sodný a podobně.

Reakce mezi anionem IIa' nebo IIb' a III je obvykle uskutečněna s použitím stejných molárních množství dvou reakčních činidel, ačkoli jiné poměry jsou operativní. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je za podmínek reakce nereaktivní jako je benzen, toluen, acetonitril, ethylether, tetrahydrofuran, dioxan nebo nejvýhodněji aceton. Reakce může být provedena při teplotách od asi 0 °C do teploty varu reakční směsi. Při preferovaném teplotním rozsahu kolem 20 až 30 °C, reakce je silně exothermická a je obvykle dokončena v průběhu jedné hodiny. Takto získaný produkt je rekovertován filtrací a může být přečištěn, je-li to žádáno řadou metod známých v oboru jako chromatografie nebo krystalizace.

Sulfonamidy vzorce IIa nebo IIb mohou být vyrobeny jednou z několika metod v závislosti na substituentech, které jsou na heterocyklickém kruhu. Obecně více reaktivní heterocyklické materiály, které neobsahují substituenty citlivé na kyseliny mohou být uvedeny do kontaktu s kyselinou chlórsulfonovou k získání odpovídajícího sulfonylchloridu. Tento sulfonylchlorid může být uveden do reakce s amoniakem nebo hydroxidem amonným k získání odpovídajícího

sulfonamidu. Pro materiály, které obsahují substituenty citlivé na kyseliny, lithiové soli mohou být připraveny reakcí s butyllithiem následovanou působením oxidu siřičitého k získání sulfinátu lithného. Reakce tohoto sulfinátu s N-chlorsukcinimidem následovaná reakcí amoniak/hydroxid amonný nebo kyselinou hydroxylamin-0-sulfonovou a acetátem sodným poskytuje sulfonamid. Méně reaktivní heterocykly, které nemají substituenty citlivé na kyseliny mohou být uvedeny do reakce s dýmavou kyselinou sírovou, následovanou neutralizací uhličitánem sodným k získání sulfonanové sodné soli. Tato sůl může být běžně přeměněna na sulfonylchlorid reakcí s oxychloridem fosforečným. Sulfonylchlorid je potom uveden do reakce s amoniakem nebo hydroxidem amonným k poskytnutí sulfonamidové složky.

Výchozí materiály a meziprodukty pro přípravu těchto sloučenin jsou komerčně dostupné nebo mohou být snadno připraveny shora popsanými metodami nebo dalšími v literatuře známými metodami.

Následující příklady dále ilustrují výrobu sloučenin tohoto vynálezu. Příklady jsou poskytnuty pro účely pouhé ilustrace a nejsou konstruovány jako limitující rozsah tohoto vynálezu jakýmkoli způsobem.

Termíny a zkratky užití v uvedených příkladech mají svůj normální význam, pokud není jinak vyznačeno, například "THF" znamená tetrahydrofuran, "°C" označuje stupeň Celsia, "N" značí normální nebo normalitu, "mmol" značí millimol, "g" značí gram, "ml" znamená mililitr, "M" znamená molární, "PMR" znamená protonová magnetická resonance a "m.s." znamená hmotová spektrometrie.

## Příklady provedení vynálezu

### Příklad 1

#### A. E-ethyl-2-furansulfonamid

K roztoku 3,7 g /38,5 mmol/ 2-ethylfuranu ve 100 ml bezvodého THF při  $-78^{\circ}\text{C}$  pod dusíkem bylo přidáno 29,6 ml /1,6M v hexanem, 38,5 mmol/ n-butyllithia. Tento roztok byl míchán 30 minut při  $0^{\circ}\text{C}$  pod dusíkem. Oxid siřičitý byl 20 minut probubláván baňkou a reakční směs byla koncentrována pod vakuem. K výslednému zbytku bylo přidáno 24,9 g /304 mmol/ roztoku acetátu sodného a 11,3 g /100 mmol/ kyseliny hydroxylamin-0-sulfonové ve 200 ml vody. Tato směs byla míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Reakční směs byla přidána k vodě a extrahována methylenchloridem. Sloučené organické vrstvy byly sušeny /síranem sodným/, filtrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek se nechal projít přes vrstvu silikagelu k získání 4,5 g oleje.

PMR / $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ / 7,63 /s, 2H/, 6,85 /d, J = 4 Hz, 1H/,  
6,27 /d, J = 4 Hz, 1H/, 2,70 /q, J = 9 Hz, 2H/ a  
1,21 /t, J = 9 Hz, 3H/ ppm.

#### B. N-[[4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-ethyl-2-furansulfonamid

K roztoku 4,5 g /25,7 mmol/ 5-ethyl-2-furansulfonamidu ve 40 ml acetonu bylo přidáno 25,7 ml 1N /25,7 mmol/ vodného roztoku hydroxidu sodného, následované přidáním 3,9 g /25,7 mmol/ roztoku 4-chlorfenylisokyanátu rozpuštěného ve 40 ml acetonu. Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě přes noc a filtrována přes vrstvu celitu. Filtrát byl okyselen 25,7 ml 1N kyseliny chlorovodíkové /25,7 mmol/ a výsledný precipitát filtrován k vytvoření 8,3 g pevné látky.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 9,01 /s, 1H/, 7,42 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
7,34 /d, J = 9 Hz, 2H/, 7,22 /d, J = 4 Hz, 1H/,  
6,38 /d, J = 4 Hz, 1H/, 2,71 /q, J = 9 Hz, 2H/ a  
1,20 /t, J = 9 Hz, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

teorie: C 47,49, H 3,99, N 8,52 %.

nalezeno: C 47,48, H 3,99, N 8,48 %.

## Příklad 2

### A. 2-ethoxythiofen

59 g 2-jodthiofenu a 11,2 g oxidu měďnatého bylo přidáno k roztoku ethoxidu sodného /z 19,7 g kovového sodíku/ ve 323 g absolutního ethanolu. Směs byla míchána 48 hodin pod zpětným chladičem, filtrována přes celit, byl přidán 1 litr studené vody. Směs byla extrahována ethyletherem, který byl pak zpětně extrahován nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, sušen nad MgSO<sub>4</sub>, filtrován a koncentrován. Zbytek pak byl vakuově destilován při 50 °C a 1,33 kPa tlaku.

### B. 5-ethoxy-N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-2-thiofen-sulfonamid

K roztoku 0,99 g /7,8 mmol/ 4-chloranilinu ve 30 ml bezvodého THF při -78 °C pod dusíkem bylo přidáno 1,09 g /7,8 mmol/ chlórsulfonylisokyanátu. Tato směs byla míchána při -78 °C 1 hodinu. Byl přidán 1,0 g /7,8 mmol/ 2-ethoxythiofenu, ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs míchána při teplotě místnosti dvě hodiny. Reakční směs byla částečně koncentrována ve vakuu, přidána k vodě a extrahována s ethylacetátem. Organická vrstva byla sušena /sírán sodný/, filtrována a koncentrována ve vakuu. Olej byl chromatografován /4% methanol/methylenchlorid/ na silikagelu. Žádané frakce koncentrovány ve vakuu a výsledný olej rozpuštěn ve 20 ml ethylacetátu a rozetřen se 450 ml

hexanů k získání 0,6 g pevné látky po sušení ve vakuu.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 8,94 /s, 1H/, 7,46 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
7,40 /d, J = 6 Hz, 1H/, 7,28 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
6,36 /d, J = 6 Hz, 1H/, 4,18 /q, J = 9 Hz, 2H/  
a 1,36 /t, J = 9 Hz, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 43,27, H 3,63, N 7,76 %,

nalezeno: C 42,99, H 3,51, N 7,69 %.

### Příklad 3

#### A. 5-ethyl-2-thiofensulfonamid

K 70,0 g /600 mmol/ roztoku kyseliny chlorsulfonové v 1 litru chloroformu při -5 °C až 0 °C bylo v průběhu 10 minut přidáno 25,0 g /223 mmol/ 2-ethylthiofenu rozpuštěného ve 40 ml chloroformu. Potom co přidání bylo dokončeno, reakční směs byla 30 minut míchána při 0 °C. Směs byla přidána k 500 ml ledu a vlita do 1,5 litru vody. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva extrahována s 1 litrem chloroformu. Sloučené organické vrstvy byly ve vakuu koncentrovány a zbytek přidán ke 125 ml koncentrovaného vodného roztoku hydroxidu amonného. Tato směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny. Roztok byl přidán k 500 ml ledu a okyselen 150 ml koncentrovaného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tato směs byla extrahována s 2 x 400 ml ethylacetát/diethylether /1:1 objemově/. Sloučené organické vrstvy byly promyty vodou, sušeny /sírán sodný/ a filtrovány. Pevná látka byla krystalizována z ethylacetátu a hexanů /2:5 objemově/ k získání 3,5 g hnědé pevné látky.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 7,57 /s, 2H/, 7,37 /d, J = 6 Hz, 1H/,  
6,92 /d, J = 6 Hz, 1H/, 2,85 /q, J = 9 Hz, 2H/,  
a 1,26 /t, J = 9 Hz, 3H/ ppm.

B. Sodná sůl N-[[4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-ethyl-2-thiofensulfonamidu

K roztoku 1,75 g /9,16 mmol/ 5-ethyl-2-thiofensulfonamidu ve 20 ml acetonu bylo přidáno 9,5 ml 1N /9,5 mmol/ vodného roztoku hydroxidu sodného následovaný přidáním 1,4 g /9,1 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu rozpuštěného ve 20 ml acetonu. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc a okyselena 10 ml 1N /10 mmol/ kyseliny chlorovodíkové. Aceton byl odstraněn ve vakuu a roztok extrahován 2 x 50 ml diethyletheru. Sloučené organické vrstvy byly sušeny /síran sodný/, filtrovány a koncentrovány ve vakuu. Olej byl chromatografován /3% methanol/methylenchlorid/ na silikagelu. Žádané frakce byly koncentrovány a rozpuštěny ve 20 ml methanolu a 10 ml 1N /10 mmol/ hydroxidu sodného. Tento roztok byl ve vakuu koncentrován a čištěn reversní fázovou chromatografií /20 - 60 % acetonitril/voda gradient/ s použitím silikagelu obsahující oktadecylové skupiny /obchodní název "Rainin C-18 Dynamax-60A"/ k vytvoření 0,74 g pevné látky.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 8,68 /s, 1H/, 7,52 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
7,24 /d, J = 4 Hz, 1H/, 7,14 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
6,68 /d, J = 4 Hz, 1H/, 2,76 /q, J = 9 Hz, 2H/  
a 1,12 /t, J = 9 Hz, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 43,57, H 3,50, N 7,64 %,

nalezeno: C 43,36, H 3,37, N 7,52 %.

Příklad 4

A. 5-chlor-2-thiofensulfonamid

4 g /18,4 mmol/ 5-chlor-2-thiofensulfonylchloridu bylo přidáno ke 100 ml koncentrovaného vodného roztoku hydroxidu amonného. Tato směs byla míchána při teplotě místnosti a koncentrována ve vakuu. Precipitát byl filtrován a promyt hexany a vodou k vytvoření 1,94 g pevné látky.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 7,87 /s, 2H/, 7,45 /d, J = 4 Hz, 1H/ a  
7,23 /d, J = 4 Hz, 1H/ ppm.

B. 5-chlor-N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-2-thiofensulfonamid

K roztoku 1,9 g /10 mmol/ 5-chlor-2-thiofensulfonamidu v 10 ml acetonu bylo přidáno 10 ml 1N /10 mmol/ vodného roztoku hydroxidu sodného následované přidáním 1,54 g /10 mmol/ roztoku 4-chlorfenylisokyanátu rozpuštěného v 10 ml acetonu. Tato směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs byla ve vakuu koncentrována a okyselena 10 ml 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Precipitát byl filtrován a zbytek promyt hexany a vodou. Pevná látka byla sušena ve vakuové peci.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 9,09 /s, 1H/, 7,63 /d, J = 4 Hz, 1H/,  
7,46 /d, J = 9 Hz, 2H/, 7,32 /d, J = 9 Hz, 2H/ a  
7,24 /d, J = 4 Hz, 1H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 37,61, H 2,29, N 7,97 %

nalezeno: C 38,07, H 2,29, N 7,72 %

## Příklad 5

### A. 5-methoxy-2-thiofensulfonamid

K roztoku 10,0 g /87,7 mmol/ 2-methoxythiofenu ve 400 ml bezvodého tetrahydrofuranu při  $-78^{\circ}\text{C}$  pod dusíkem bylo přidáno 68,4 ml /1,6M v hexanech, 109,6 mmol/ n-butyl-lithia. Tento roztok byl míchán dvě hodiny při  $-78^{\circ}\text{C}$  pod dusíkem. Oxid siřičitý byl probubláván baňkou 30 minut k vytvoření světle žluté suspenze. Reakční směs byla zahřáta na teplotu místnosti a koncentrována ve vakuu. K výslednému zbytku bylo přidáno 57,5 g /701 mmol/ roztoku acetátu sodného ve 350 ml vody. Tato směs byla míchána při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Reakční směs byla uvedena do zásadité reakce vodným hydroxidem sodným a extrahována diethyletherem. Vodná vrstva byla okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a několikrát extrahována methylenchloridem. Sloučené organické fáze byly promyty vodným nasyceným roztokem bikarbonátu sodného, sušena /síran sodný/ a koncentrována ve vakuu k získání 7,6 g světle žluté pevné látky.

PMR / $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ / 7,48 /s, 2H/, 7,22 /d, J = 4 Hz, 1H/,  
6,34 /d, J = 4 Hz, 1H/ a 3,90 /s, 3H/ ppm.

### B. N-[[4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-methoxy-2-thiofensulfonamid

K roztoku 7,6 g /38,4 mmol/ 5-methoxy-2-thiofensulfonamidu ve 23 ml acetonu bylo přidáno 46 ml 1N /46 mmol/ vodného roztoku hydroxidu sodného, následované přidáním roztoku 7,91 g /51,3 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu rozpuštěného ve 23 ml acetonu. Tato směs byla míchána při teplotě místnosti 18 hodin a filtrována. Filtrát byl okyselen 47,5 ml 1N /47,5 mmol/ kyseliny chlorovodíkové a míchán silně 30 minut. Výsledný precipitát byl filtrován a promyt vodou. Materiál byl suspendován s minimálním množstvím ethanolu a filtrován k vytvoření 8,4 g bezbarvé pevné látky.



PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 8,93 /s, 1H/, 7,47 /d, J = 4 Hz, 1H/,  
7,46 /d, J = 9 Hz, 2H/, 7,30 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
6,39 /d, J = 4 Hz, 1H/ a 3,95 /s, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 41,56, H 3,20, N 8,08 %,

nalezeno: C 41,83, H 3,21, N 8,32 %.

#### Příklad 6

Příprava N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-2-thiofensulfon-  
amidu

Bylo postupováno podle příkladu 4A s 5 g thiofensulfonyl-  
chloridu k získání 4,2 g bílé pevné látky 2-thiofensulfon-  
amidu.

Bylo postupováno podle příkladu 4B s 4,2 g /26 mmol/  
2-thiofensulfonamidu ve 40 ml acetonu, 26 ml /26 mmol/  
1N NaOH a 4,0 g /26 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu ve 40 ml  
acetonu. Bylo získáno 7 g zmíněného produktu.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 10,88 /šs, 1H/, 9,07 /s, 1H/, 8,04 /d,  
J = 4 Hz, 1H/, 7,84 /d, J = 4 Hz, 1H/, 7,45 /d,  
J = 9 Hz, 2H/, 7,34 /d, J = 9 Hz, 2H/ a 7,23 /dd,  
J = 4,4 Hz, 1H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 41,71, H 2,86, N 8,84 %,

nalezeno: C 41,94, H 2,92, N 8,64 %.

### Příklad 7

#### Příprava sodné soli N-[[3,4-dichlorfenyl/amino]karbonyl]-5-methyl-2-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 3 s použitím 8,0 g /81,6 mmol/ 2-methylthiofenu, 28,4 g /245 mmol/ kyseliny chlorsulfonové a 200 ml koncentrovaného hydroxidu amonného k vytvoření 5-methyl-2-thiofensulfonamidu, který byl uveden do kontaktu s 2,61 g /13,8 mmol/ 3,4-dichlorfenylisokyanátu a 14,5 ml 1N NaOH v 10 ml acetonu k získání 3,5 g zmiňovaného produktu jako pevné látky.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 8,92 /s, 1H/, 7,94 /d, J = 3 Hz, 1H/, 7,34 /d, J = 3 Hz, 1H/, 7,33 /s, 1H/, 7,22 /d, J = 6 Hz, 1H/, 6,68 /d, J = 6 Hz, 1H/ a 2,42 /s, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 37,22, H 2,34, N 7,32 %,

nalezeno: C 37,52, H 2,61, N 7,07 %.

### Příklad 8

#### Příprava N-[[4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-/methylthio/-2-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 5 s 2,0 g /15,2 mmol/ 2-thiomethylthiofenu v 50 ml bezvodého THF a 9,5 ml /15,2 mmol/ 1,6M n-butyllithia s SO<sub>2</sub> plynem po 15 minut. Byl přidán roztok 9,8 g /120 mmol/ acetátu sodného v 50 ml vody. Vzniklých 1,5 g /7,2 mmol/ sulfonamidu bylo uvedeno do kontaktu se 7,2 ml 1N /7,2 mmol/ NaOH a 1,1 g /7,2 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu v 10 ml acetonu k získání 2,2 g zmiňovaného produktu.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 9,18 /s, 1H/, 7,69 /d, J = 4 Hz, 1H/,  
7,44 /d, J = 9 Hz, 2H/, 7,35 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
7,13 /d, J = 4 Hz, 1H/ a 2,64 /s, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>

teorie: C 39,72, H 3,06, N 7,72 %,

nalezeno C 39,44, H 3,07, N 7,58 %.

Příprava sodné soli 5-ethyl-N-[[3,4-dichlorfenyl/amino]-  
karbonyl]-2-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 3B se 2,0 g /10,5 mmol/  
5-ethyl-2-thiofensulfonamidu, 10,5 ml 1N NaOH a 1,97 g /10,5  
mmol/ 3,4-dichlorfenylisokyanátu v 10 ml acetonu k získání  
2,77 g zmíněného produktu.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 8,94 /s, 1H/, 7,98 /s, 1H/, 7,38  $\Delta$ m, 2H/,  
7,26 /d, J = 4 Hz, 1H/, 6,72 /d, J = 4 Hz, 1H/,  
2,78 /q, J = 9 Hz, 2H/ a 1,22 /t, J = 9 Hz, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 38,91, H 2,76, N 6,98 %,

nalezeno C 38,66, H 2,62, N 6,68 %.

Příklad 10

Příprava N-[[4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-propoxy-2-  
-thiofensulfonamidu

A. Příprava 2-propoxythiofenu

59 g /281 mmol/ jodthiofenu a 11,2 g /141 mmol/ oxidu  
měďnatého bylo umístěno ve 420 g propanu obsahujícího  
19,7 g /857 mmol/ sodíku. Směs byla pod zpětným chladičem  
míchána 48 hodin a potom filtrována. Filtrát byl přidán  
ke studené vodě a voda extrahována ethyletherem. Etherové

vrstvy byly sloučeny, sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány, koncentrovány a pak vakuově destilovány nad sodíkem při 50 °C a 1,33 kPa k získání 5,4 g produktu.

#### B. Příprava 5-propoxy-2-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 5A s použitím 2,0 g /15,2 mmol/ produktu thiofenu z 10A shora, 80 ml bezvodého THF, 9,5 ml /15,2 mmol/ 1,6N n-butyllithia a plyn SO<sub>2</sub> po 15 minut. 9,8 g /120 mmol/ acetátu sodného a 4,5 g /39,4 mmol/ kyseliny hydroxylamin-0-sulfonové v 50 ml vody vydalo 1,3 g produktu.

#### C. Příprava N-[[4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-propoxy-2-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 5B s použitím 1,3 g /6,2 mmol/ produktu z příkladu 10B, 6,2 ml /6,2 mmol/ 1N NaOH, 15 ml acetonu, 950 mg /6,2 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu v 10 ml acetonu. Po míchání přes noc při teplotě místnosti, směs byla filtrována a bylo přidáno 6,2 ml /6,2 mmol/ 1N HCl. Zpracováním se získalo 1,4 g zmíněného produktu jako bílého prášku.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 10,66 /šs, 1H/, 8,99 /s, 1H/, 7,54 /d, J = 4 Hz, 1H/, 7,44 /d, J = 9 Hz, 2H/, 7,35 /d, J = 9 Hz, 2H/, 6,44 /d, J = 4 Hz, 1H/, 4,11 /t, J = 8 Hz, 2H/, 1,76 /sext, J = 8 Hz, 2H/ a 0,96 /t, J = 8 Hz, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 44,86, H 4,03, N 7,47 %,

nalezeno C 45,14, H 4,04, N 7,52 %.

Příklad 11

Příprava N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-methyl-2-thiofen-  
sulfonamidu

A. Příprava 5-methyl-2-thiofensulfonamidu

9,8 g /0,1 mol/ 2-methylthiofenu bylo rozpuštěno v 75 ml bezvodého THF pod dusíkem. V průběhu pěti minut bylo přidáno 62,5 ml /0,1 mol/ n-butyllithia stříkačkou a udržováno na  $-40^{\circ}\text{C}$ . Směs byla zahřáta mezi  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $-30^{\circ}\text{C}$  a ponechána jednu hodinu. 27 g /0,2 mol/  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  v 50 ml hexanu bylo chlazeno na  $-30^{\circ}\text{C}$  a byl přidán roztok n-butyllithia při zachování teploty při  $-20^{\circ}\text{C}$  až  $-30^{\circ}\text{C}$ . Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a pak bylo přidáno 75 ml vody při chlazení směsi v ledové lázni. Organická vrstva byla oddělena, prohnána přes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odstranění rozpouštědla odpařením, výsledný žluto-oranžový olej byl přidán ke 100 ml koncentrovaného  $\text{NH}_4\text{OH}$  a směs pak byla zahřáta na  $60^{\circ}\text{C}$ . Výsledná pevná látka byla shromážděna filtrací a rekrystalizována z toluenu, čímž vzniklo 1,3 g produktu po sušení ve vakuu při  $60^{\circ}\text{C}$ .

PMR: 270 MHz /DMSO/ 2,48 /s, 3H/, 6,83 /d, J = 6 Hz, 1H/,  
7,34 /d, J = 6 Hz, 1H/, 7,56 /šs, 2H/ ppm.

Analýza: pro  $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}_2$

teorie: C 33,88, H 3,98, N 7,90 %,

nalezeno C 34,13, H 3,94, N 7,67 %.

B. Příprava N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-methyl-2-  
-thiofensulfonamidu

0,97 g /5,5 mmol/ 5-methyl-2-thiofensulfonamidu bylo rozpuštěno ve 3 ml acetonu a bylo přidáno 5,8 ml 1N /5,8 mmol/ NaOH. Roztok byl 15 minut míchán a pak bylo

přidáno po kapkách 0,94 g /6,1 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu rozpuštěného ve 3 ml acetonu k sulfonamidovému roztoku. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti, filtrována a filtrát okyselen 5,8 ml 1N HCl. Směs byla zředěna 30 ml vody a přes noc míchána při teplotě místnosti. Pevná látka byla shromážděna filtrací, promyta vodou a sušena ve vakuu za 60 °C, čímž vzniklo 1,68 g produktu.

PMR: 270 MHz /DMSO/ 2,52 /s, 3H/, 6,92 /d, J = 6 Hz, 1H/,  
7,34 /d, J = 9 Hz, 2H/, 7,42 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
7,62 /d, J = 6 Hz, 1H/, 9,01 /s, 1H/, c. 10,0 /v šs,  
1H/.

m. s. = 330 /M+/

Analýza: pro  $C_{12}H_{11}N_2O_3S_2Cl$

teorie: C 43,57, H 3,35, N 8,47, S 19,39 %,  
nalezeno C 43,46, H 3,21, N 8,42, S 19,57 %.

#### Příklad 12

Příprava 3-methyl-N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-2-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 3A s 10,0 g /102 mmol/ 3-methylthiofenu, 29,58 kyseliny chlorsulfonové ve 200 ml chloroformu, koncentrovaného hydroxidu amonného k získání 3-methyl-2-thiofensulfonamidu.

Postup podle příkladu 4B byl sledován s 1,6 /9,0 mmol/ 3-methyl-2-thiofensulfonamidu, 9,0 ml 1N NaOH, 10 ml acetonu, 1,4 g /9,2 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu, 9,5 ml 1N HCl k získání 1,78 uvedeného produktu.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 8,86 /s, 1H/, 7,88 /d, J = 6 Hz, 1H/,  
7,40 /d, J = 9 Hz, 2H/, 7,32 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
7,06 /d, J = 6 Hz, 1H/ a 2,48 /s, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 43,57, H 3,35, N 8,47 %,  
nalezeno C 43,80, H 3,30, N 8,66 %.

### Příklad 13

Příprava 4,5-dibrom-N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-2-  
-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 4 s 4,5-dibrom-2-  
-thiofensulfonylchloridu /v přebytku 3 g/ v THF s koncentro-  
vaným hydroxidem amonným k získání 3,1 g odpovídajícího  
sulfonamidu jako pevného produktu. 3,1 g /9,6 mmol/ tohoto  
sulfonamidu ve 20 ml acetonu bylo kombinováno se 418 mg  
/9,6 mmol/ 55% NaH v oleji, 1,5 g /9,6 mmol/ 4-chlorfenyl-  
isokyanátu v 15 ml acetonu a pak 9,6 ml /9,6 mmol/ 1N HCl  
k získání kolem 3 g zmíněného produktu.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 9,26 /s, 1H/, 7,80 /s, 1H/, 7,45 /d,  
J = 9 Hz, 2H/ a 7,35 /d, J = 9 Hz, 2H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 27,84, H 1,49, N 5,90 %,  
nalezeno C 28,05, H 1,48, N 5,76 %.

### Příklad 14

Příprava N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-4,5-dimethyl-2-  
-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 3A s 6,0 g /53,6 mmol/ 2,3-dimethylthiofenu, 27,5 g kyseliny chlor-sulfonové, celkově 160 ml bezvodého chloroformu a koncentrovaného hydroxidu amonného k získání pevného 4,5-dimethyl-2-thiofensulfonamidu. 1,5 g /7,7 mmol/ sulfonamidu, 7,7 ml 1N NaOH, 7,0 ml acetonu bylo kombinováno s 1,14 g /7,7 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu, 7,7 ml 1N HCl k získání 1,0 g zmíněného produktu.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 8,82 /s, 1H/, 7,46 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
7,43 /s, 1H/, 7,28 /d, J = 9 Hz, 2H/, 2,34 /s, 3H/  
a 2,10 /s, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 45,28, H 3,80, N 8,12 %,  
nalezeno C 45,05, H 3,66, N 7,96 %.

#### Příklad 15

Příprava sodné soli 5-propyl-N-[[/4-chlorfenyl/amino]kar-bonyl]-2-thiofensulfonamidu

#### A. Příprava 2-/n-propyl/thiofenu

150 ml ethylenglykolu a 25 g 85% vodného roztoku hydroxidu draselného byly smíšeny a zahřáty na asi 80 °C k rozpuštění hydroxidu draselného. 15 ml hydrazinu bylo přidáno a potom bylo přidáno 15 g /107 mmol/ 1-/2-thioenyl/-1-propanonu. Směs byla zahřávána pod zpětným chladičem na asi 200 °C tři hodiny. Byl přidán další ethylenglykol a produkt byl vychytán v Dean-Starkově lapači. Vrstva ethylenglykolu byla oddělena od vrstvy produktu, který byl žlutou kapalinou. Tekutina produktu byla destilována ve vakuu /kolem 666,5 Pa = 5 mm Hg/ při 35 - 37 °C k získání 7,45 g 2-/n-propyl/thiofenu.



PMR /CDCl<sub>3</sub>/ 7,1 /d, J = 5 Hz, 1H/, 6,9 /t, J = 3,5 Hz, 1H/,  
6,8 /d, 3 Hz, 1H/, 2,8 /t, J = 10 Hz, 2H/, 1,7 /m, 2H/,  
1,0 /t, J = 9 Hz, 3H/.

m. s. = 126 výchozí ion.

#### B. Příprava 5-/n-propyl/-2-thiofensulfonamid

Bylo postupováno podle příkladu 3A s 5,0 g /39,7 mmol/  
thiofenu z příkladu 15A, 13,83 g /7,89 ml, 110,1 mmol/  
kyseliny chlorsulfonové, 150 ml chloroformu, 80 ml koncentro-  
vaného hydroxidu amonného, koncentrované HCl, extraktu s  
dvěma 100 ml díly ethylacetátu k získání hnědého olejového  
produktu odpovídajícího 5-propyl-2-thiofensulfonamidu.

Analýza: pro C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 40,96, H 5,40, N 6,82 %,

nalezeno C 41,18, H 5,50, N 6,59 %.

PMR 7,45 /d, J = 6 Hz, 1H/, 6,69 /d, J = 6 Hz, 1H/,  
5,0 /s, 2H/, 2,82 /m, 2H/, 1,9 /m, 2H/, 1 /t,  
J = 6 Hz, 3H/.

#### C. Příprava sodné soli 5-propyl-N-[[/4-chlorfenyl/amino]- karbonyl]-2-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 3B s 1,08 g /5,3 mmol/  
sulfonamidu z příkladu 15B, 6 ml acetonu, 5,3 ml 1N NaOH a  
0,81 g /5,3 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu k získání gumovitě-  
ho materiálu. Ten byl smíšen s ethylacetátem k získání pro-  
duktu jako prášku.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 8,72 /s, 1H/, 7,54 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
7,25 /d, J = 4 Hz, 1H/, 7,14 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
6,68 /d, J = 4 Hz, 1H/, 2,72 /d, J = 8 Hz, 2H/,  
1,60 /sext, J = 8 Hz, 2H/ a 0,92 /t, J = 8 Hz,  
3H/ ppm.

Analýza: pro  $C_{14}H_{14}ClN_2NaO_3S_2$

teorie: C 44,15, H 3,71, N 7,36 %,

nalezeno C 44,07, H 3,63, N 7,18 %.

### Příklad 16

Příprava 3-ethyl-N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-2-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 3A se 3,7 g /33,5 mmol/ 3-ethylthiofenu ve 20 ml chloroformu, 6,9 ml /100 mmol/ kyseliny chlorsulfonové, 110 ml bezvodého chloroformu koncentrovaného hydroxidu amonného, krystalizace z toluenu poskytla 3-ethylthiofen-2-sulfonamidový produkt jako bílé jehličky.

Bylo postupováno podle příkladu 4B s 1,8 g /9,4 mmol/ tohoto sulfonamidu, 10 ml acetonu, 9,4 ml 1N NaOH, 1,44 g /9,4 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu a koncentrované HCl k poskytnutí 2,61 g /7,58 mmol/ zmíněného produktu jako bílé pevné látky.

PMR / $CD_3SOCD_3$ / 10,66 /šs, 1H/, 8,86 /s, 1H/, 7,90 /d, J = 6 Hz, 1H/, 7,49 /d, J = 9 Hz, 2H/, 7,36 /d, J = 9 Hz, 2H/, 7,14 /d, J = 6 Hz, 1H/, 2,94 /q, J = 9 Hz, 2H/ a 1,10 /t, J = 9 Hz, 3H/ ppm.

Analýza: pro  $C_{12}H_{13}ClN_2O_3S_2$

teorie: C 45,28, H 3,80, N 8,12 %,

nalezeno C 45,45, H 3,71, N 8,02 %.

Příklad 17

Příprava N-[[3,4-dichlorfenyl/amino]karbonyl]-4,5-dimethyl-2-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 3A se 6,0 g /53,6 mmol/ 2,3-dimethylthiofenu ve 40 ml chloroformu, 27,5 g /166 mmol/ kyseliny chlorsulfonové ve 120 ml chloroformu, koncentrovaného hydroxidu amonného, 200 ml vody, 100 ml hexanu k získání pevného produktu 4,5-dimethyl-2-thiofensulfonamidu.

Analýza: pro  $C_6H_9NO_2S_2$

teorie: C 37,68, H 4,74, N 7,32 %

nalezeno C 37,94, H 4,77, N 7,07 %.

Bylo postupováno podle příkladu 4B s 1,5 g /7,7 mmol/ tohoto dimethylthiofensulfonamidu, 7,7 ml 1N NaOH, 7 ml acetonu, 1,46 g /7,7 mmol/ 3,4-dichlorfenylisokyanátu, 7,7 ml 1N HCl k získání po promytí a extrakci s ethyletherem a hexanem a sušení, 2,25 g /5,9 mmol/ zmíněného produktu.

PMR / $CD_3SOCD_3$ / 9,18 /s, 1H/, 7,80 /d, J = 3 Hz, 1H/,  
7,50 /d, J = 9 Hz, 1H/, 7,46 /s, 1H/, 7,34 /dd,  
J = 3,9 Hz, 1H/, 2,34 /s, 3H/, 2,10 /s, 3H/ ppm.

Analýza: pro  $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O_3S_2$

teorie: C 41,17, H 3,19, N 7,39 %

nalezeno: C 40,92, H 3,10, N 7,30 %.

## Příklad 18

### Příprava N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-3-thiofensulfonamidu

#### A. Příprava 3-thiofensulfonamidu

Stejně objemy 2,5-dibromthiofenu a 27 - 30% dýmavé kyseliny sírové byly přidány do 100 ml baňky s kulatým dnem ponořené v ledové lázni. Směs byla pět minut míchána a pak přidána ke 200 ml ledové vody. Byl přidáván uhličitán sodný, dokud neustal vývin oxidu uhličitého. Směs byla filtrována a vodný filtrát zbaven rozpouštědla ve vakuu. Výsledná pevná látka byla smíšena se 300 ml ethanolu a směs zahřáta pod zpětným chladičem 2,5 hodiny. Horký roztok byl filtrován. Vytvořená pevná látka, která byla promyta ethylacetátem a sušena k poskytnutí 2,5-dibrom-3-thiofensulfonátu sodného. Sulfonát byl přidán ke 150 ml vody a bylo přidáno asi 40 g 5% sodno/rtuťového amalgamu v průběhu 0,5 hodinového období. Teplota byla udržována při 35 °C nebo níže. Vodná vrstva byla odložena od rtuti a filtrována. Filtrát byl neutralizován 1N HCl na pH 7,0. Roztok byl potom vysušen. Výsledná pevná látka byla zahřívána pod zpětným chladičem ve 200 ml ethanolu. Horká tekutina byla filtrována a filtrát kondenzován k získání bělavé pevné látky 3-thiofensulfonátu sodného. 20 ml oxychloridu fosforečného bylo smíšeno s 3,17 g tohoto thiofensulfonátu a mícháno pod zpětným chladičem kolem dvou hodin pod vysoušecí trubicí. Reakční směs byla zchlazena na teplotu místnosti a pomalu přidána na led. Výsledná směs byla extrahována dvěma 200 ml podíly směsi ethylacetátu a ethyletheru a výsledná organická vrstva extrahována vodou. Organická vrstva byla izolována a rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Výsledný zbytek byl smíšěn s 50 ml koncentrovaného hydroxiidu amonného a míchán při teplotě místnosti. Bylo přidáno 50 ml THF k získání homogenní směsi. Po dvou hodinách míchání byla směs částečně koncentrována a okyselena

koncentrovanou HCl. Výsledná směs byla extrahována dvěma 200 ml díly směsi ethylacetátu a ethyletheru. Organické vrstvy byly sloučeny a sušeny nad síranem sodným, filtrovány a koncentrovány k získání pevného produktu. Pevná látka byla krystalizována z ethylacetátu a sušena k získání 1,1 g 3-thiofensulfonamidu.

#### B. Reakce 3-thiofensulfonamidu a 4-chlorfenylisokyanátu

Bylo postupováno podle příkladu 4B s 1,1 g /6,81 mmol/ 3-thiofensulfonamidu, 10 ml acetomu, 6,8 ml 1N NaOH, 1,05 g /6,8 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu v 10 ml acetonu, 8 ml 1N HCl k poskytnutí 1,44 g /4,5 mmol/ N-[[/4-chlorfenyl/-amino]karbonyl]-3-thiofensulfonamidu.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 8,96 /s, 1H/, 8,18 /d, J = 2 Hz, 1H/,  
7,64 /dd, J = 2,6 Hz, 1H/, 7,48 /d, J = 9 Hz, 2H/,  
7,44 /d, J = 6 Hz, 1H/ a 7,24 /d, J = 9 Hz, 2H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 41,71, H 2,86, N 8,83 %,

nalezeno: C 40,55, H 2,72, N 8,40 %.

#### Příklad 19

Příprava N-[[/3,4-dichlorfenyl/amino]karbonyl]-5-ethyl-4-methyl-2-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 4B s 1,5 g /7,3 mmol/ 5-ethyl-4-methyl-2-thiofensulfonamidu, 1,38 g /7,3 mmol/ 3,4-dichlorfenylisokyanátu, 7,0 ml acetonu, 7,3 ml 1N NaOH, koncentrovanou HCl k poskytnutí 2,17 g /5,2 mmol/ zmíněného produktu jako bílé pevné látky.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 9,16 /s, 1H/, 7,82 /d, J = 3 Hz, 1H/,  
7,46 /d, J = 9 Hz, 1H/, 7,40 /s, 1H/, 7,34 /dd,  
J = 3,9 Hz, 1H/, 2,74 /q, J = 9 Hz, 2H/, 2,10  
/s, 3H/ a 1,18 /t, J = 9 Hz, 3H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 42,75, H 3,59, N 7,13 %,

nalezeno: C 42,65, H 3,55, N 7,43 %.

#### Příklad 20

Příprava N-[[/3,4-dichlorfenyl/amino]karbonyl]-2-thiofen-  
sulfonamidu

1,55 g /9,5 mmol/ 2-thiofensulfonamidu bylo smícháno  
s 1,79 g /9,5 mmol/ 3,4-dichlorfenylisokyanátu, 9,5 ml 1N  
NaOH a 25 ml acetonu, pak bylo přidáno 9,5 ml 1N HCl s po-  
užitím metody příkladu 4B k poskytnutí 1,3 g zmíněného  
produktu.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 9,22 /s, 1H/, 8,02 /dd, J = 2,6 Hz, 1H/,  
7,82 /dd, J = 2,6 Hz, 1H/, 7,76 /d, J = 3 Hz, 1H/,  
7,52 /d, J = 9 Hz, 1H/, 7,34 /dd, J = 3,9 Hz, 1H/ a  
7,02 /dd, J = 6,6 Hz, 1H/ ppm.

Analýza: pro C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 37,62, H 2,30, N 7,98 %,

nalezeno C 37,85, H 2,36, N 7,97 %.

#### Příklad 21

Příprava sodné soli N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-  
-ethyl-4-methyl-2-thiofensulfonamidu

15,0 g /107 mmol/ 2-acetyl-3-methylthiofenu bylo smí-  
šeno s 15 ml hydrazinu, 75 g hydroxidu draselného ve 150 ml

ethylenglykolu s použitím metody příkladu 15A k poskytnutí 11,1 g 3-methyl-2-ethylthiofenu. 11,1 g /88 mmol/ tohoto thiofenu bylo uvedeno do kontaktu s 18 ml /270 mmol/ kyseliny chlorsulfonové s použitím metody příkladu 3A k získání 4-methyl-5-ethyl-2-thiofensulfonamidu.

Analýza: pro  $C_7H_{11}NO_2S_2$

teorie: C 40,95, H 5,40, N 6,82 %,

nalezeno: C 41,12, H 5,50, N 6,81 %.

1,5 g /7,3 mmol/ tohoto thiofensulfonamidu bylo smíšeno s 1,12 g /7,3 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu, 7,3 ml 1N NaOH a 6 ml acetonu s použitím metody příkladu 3B k získání 1,2 g /3,35 mmol/ zmíněné sloučeniny.

PMR / $CD_3SOCD_3$ / 8,70 /s, 1H/, 7,72 /d, J = 8 Hz, 2H/,  
7,16 /s, 1H/, 7,14 /d, J = 8 Hz, 2H/, 2,68 /q,  
J = 9 Hz, 2H/, 2,04 /s, 3H/ a 1,16 /t, J = 9 Hz,  
3H/ ppm.

Analýza: pro  $C_{14}H_{14}ClN_2NaO_3S_2$

teorie: C 44,15, H 3,70, N 7,35 %,

nalezeno C 44,20, H 3,73, N 7,28 %.

#### Příklad 22

Příprava N-[[/4-chlorfenyl/amino]karbonyl],2,5-dimethyl-3-thiofensulfonamidu

Bylo postupováno podle příkladu 48 s 1,73 g /9,06 mmol/ 2,5-dimethyl-3-thiofensulfonamidu, 10 ml acetonu, 9,1 ml 1N NaOH, 1,39 g /9,0 mmol/ 4-chlorfenylisokyanátu, 9,1 ml 1N HCl. Vodná vrstva byla extrahována dvěma 100 ml podíly ethylacetátu, které byly sloučeny a promyty 50 ml vody. Organická vrstva pak byla sušena nad  $Na_2SO_4$ . Rozpouštědlo

bylo odstraněno k získání zmíněného produktu.

m. s. = 344 /M<sup>+</sup>/.

Analýza: pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

teorie: C 45,28, H 3,80, N 8,12 %,

nalezeno: C 45,23, H 3,75, N 8,12 %.

### Příklad 23

Příprava N-[[4-chlorfenyl/amino]karbonyl]-5-ethyl-2-pyrrolsulfonamidu

4,5 g /35,4 mmol/ 4-chloranilinu bylo smíšeno s 80 ml tetrahydrofuranu pod dusíkem a chlazeno na -78 °C. Bylo přidáno 3 ml /35,4 mmol/ chlorsulfonylisokyanátu a směs byla míchána při -78 °C 1 hodinu. Bylo přidáno 3,66 g /38,9 mmol/ 2-ethylpyrrolu a směs ponechána se zahřát na teplotu místnosti a pak byla míchána 2 hodiny. Reakce byla rychle zchlazena vodou a potom směs byla koncentrována. Zbytek byl rozpuštěn ve 100 ml methylenchloridu, který byl extrahován třemi 100 ml porcemi vodného roztoku NaOH. Vodná vrstva byla okyselena a extrahována methylenchloridem. Organické vrstvy byly sloučeny a promyty dvěma 100 ml porcemi vody. Organická vrstva pak byla sušena nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrována a koncentrována. Výsledný tmavý olej byl chromatografován rychlou chromatografií přes oxid křemičitý elucí 4% methanol/methylenchloridem. Odstraněním rozpouštědla vzniklo 0,64 g produktu.

PMR /CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>/ 10,38 /s, 1H/, 8,80 /s, 1H/, 7,34 /d,

J = 9 Hz, 2H/, 7,26 /d, J = 9 Hz, 2H/, 6,62 /d,

J = 3 Hz, 1H/, 5,90 /d, J = 3 Hz, 1H/, 2,56 /q,

J = 9 Hz, 2H/ a 1,12 /t, J = 9 Hz, 3H/ ppm.

m. s. /FAB/ = M<sup>+</sup>/ 328.



Bylo prokázáno, že sloučeniny vzorce I jsou účinné proti transplantovaným myším nádorům in vivo. Sloučeniny byly testovány u C3H myši nesoucích 6C3HED lymfosarkom, rovněž známý jako Gardnerův lymfosarkom /GLS/. 6C3HED lymfosarkom byl získán z "Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Tumor Bank, udržovaný v E. G. a G. Mason Research /Worcester, Massachusetts/. Tumor první pasáže byl skladován v tekutém dusíku s použitím standardních technik. Transplantovaný tumor byl znovu získán z nádorové banky každý šestý měsíc nebo podle potřeby. Tumor byl zachováván seriovou pasáží dvakrát týdně v C3H myši.

V postupu byl tumor odňat ze zvířat pasáže a rozdrcen na 1 až 3 mm čtverečkové fragmenty s použitím sterilních technik. Kousky tumorů zkoumány na sterilitu s použitím jak Antibiotického média 1 a Mozkové srdeční infuse /Difco, Detroit, Michigan/. Přijímající myši byly oholeny a kousky tumoru byly implantovány podkožně v auxiliární oblasti troakarem. Léková terapie v příhodném schématu byla zahájena den po implantaci tumoru. Sloučenina, která měla být testována, byla smíšena s 2,5% Emulphor EL620 z GAF Corporation /1:40 zředěná ve fyziologickém roztoku/. Všechna zvířata byla zvážena na začátku a na konci aplikace zkoumaných sloučenin. Potrava a voda byly podávány ad libitum. Látka byla aplikována orálně v 0,5 ml 2,5% Emulphoru /pokud není uvedeno jinak/. Tumor byl měřen den po skončení aplikace s dvoudimenzními měřeními /šířka a délka/ tumoru s užitím Vernierova posuvného měřítka. Hmotnost tumoru byla vypočtena z těchto měření s použitím následujícího vzorce:

$$\text{Hmotnost tumoru /mg/} = \left[ \text{délka tumoru /mm/} \times \text{šířka tumoru /mm/} \right]^2 \div 2$$

Nejméně jedna kontrolní skupina o stejném počtu myši byla aplikována pouze stejným objemem 2,5% Emulphoru. Procentuální inhibice je určena odečtením poměru střední velikosti tumoru testovní skupiny relativně ke kontrolní

skupině od jedné a násobením výsledku stokrát.

Výsledky několika pokusů u myši nesoucích 6C3HED lymfosarkomu, když určité sloučeniny byly aplikovány orálně jsou uvedeny v tabulce I. V tabulce sloupec 1 poskytuje číslo příkladu sloučeniny, sloupec 2 uvádí úroveň dávkování, sloupec 3 uvádí procento inhibice růstu tumoru a sloupec 4 poskytuje počet myši, které zahynuly relativně k celkovému počtu zvířat ve skupině.

T a b u l k a I

příklad číslo	dávka /1/	procento inhibice /2/	toxické/ celkové /3/
1	300,0	87	0/10
	150,0	57	0/10
2	300,0	96	0/10
	150,0	69	0/10
3	300,0 <sup>/4/</sup>	89	0/7
	150,0 <sup>/4/</sup>	57	0/7
4	300,0	100	4/10
	150,0	6	1/10
5	1200,0	--	10/10
	600,0	--	10/10
	300,0	100	0/10
	150,0	93	0/10
	75,0	50	0/10
	37,5	21	0/10
6	300,0	66	3/10
	150,0	16	0/10
7	300,0	61	1/10
	150,0	24	0/10

příklad číslo	dávka /1/	procento inhibice /2/	toxické/ celkové /3/
8	300,0 <sup>/4/</sup>	62	1/10
	150,0	29	0/10
9	300,0	63	0/10
	150,0	57	0/10
10	300,0 <sup>/4/</sup>	63	0/10
	150,0 <sup>/4/</sup>	44	0/10
11	300,0	100	2/10
	150,0	57	0/10
12	300,0	62	1/10
	150,0	17	0/10
13	300,0	52	0/10
	150,0	25	0/10
14	300,0	73	0/10
	150,0	42	0/10
15	300,0 <sup>/4/</sup>	15	1/10
	150,0 <sup>/4/</sup>	41	0/10
16	300,0 <sup>/4/</sup>	25	0/10
	150,0 <sup>/4/</sup>	21	0/10
17	300,0	69	0/10
	150,0	30	0/10
18	300,0	--	10/10
	150,0	27	0/10
19	300,0	42	1/10
	150,0	17	0/10

příklad číslo	dávka <sup>/1/</sup>	procento inhibice <sup>/2/</sup>	toxické/ celkové <sup>/3/</sup>
20	300,0	64	4/10
	150,0	36	0/10
21	300,0	58	0/10
	150,0	26	0/10
22	300,0	38	0/10
	150,0	9	1/10
23	300,0	56	0/10

<sup>/1/</sup> Množství sloučeniny užitá pro každou dávku v miligramech na kilogram tělesné hmotnosti.

<sup>/2/</sup> [1-/střední hmotnost tumoru testovní skupiny/střední hmotnost tumoru v kontrolní skupině/] x 100

<sup>/3/</sup> Počet myší, které zahynuly v průběhu testovního období/celkový počet myší v testovní skupině

<sup>/4/</sup> Sloučenina aplikována orálně v 0,6 ml Emulphoru

Sloučeniny vzorce I jsou antineoplastická činidla a vý-  
něz poskytuje metodu léčení vnímaných neoplasmů. Zejmé-  
na jsou tyto sloučeniny užitečné v léčení solidních tumo-  
rů, včetně karcinomů jako ovarialní, nemalých plicních  
buněk, gastrický, pankreatický, prostaty, renálních buněk,  
prsů, kolorektální, malých plicních buněk, melanom hlavy  
a šíje, sarkomy jako Kaposiho sarkom a rhabdomyosarkom.

Určité sloučeniny mohou být aplikovány individuálně  
nebo v kombinaci, s výhodou orálně a obvykle formou farma-  
ceutického přípravku. Takové přípravky jsou připraveny  
způsobem dobře známým v oboru farmacie a obsahují nejméně

jednu aktivní sloučeninu. V souhlase s tím tento vynález zahrnuje také farmaceutické přípravky obsahující jako aktivní složku určité sloučeniny vzorce I spojené s farmaceuticky vhodným nosičem a vynález dále poskytuje metodu léčení citlivých neoplasmů používající přípravky obsahující jako aktivní složku sloučeninu vzorce I.

V přípravě přípravků podle tohoto vynálezu, stejně jako přípravků obsahující další sloučeniny vzorce I, aktivní složky jsou obvykle smíšeny s vehikulem, ředěny vehikulem nebo zahrnuty do takového nosiče, že mohou být ve formě kapsulí, taštiček, papírového nebo jiného obalu. Když vehikulum slouží jako ředidlo, může být tuhý, polotuhý nebo tekutý materiál, který působí jako vehikulum, nosič nebo medium pro aktivní složku. Tak přípravky mohou být ve formě tablet, pilulek, prášků, pastilek, taštiček, medicínských kapslí, elixírů, suspenzí, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů v pevném nebo tekutém mediu/, mastí obsahující do 10 % hmotnostních aktivní sloučeniny, měkké nebo tvrdé želatinové kapsle, čípky, sterilní injekční roztoky a sterilní balené prášky.

Při přípravě přípravku může být zapotřebí rozemletí aktivní sloučeniny k získání vhodné velikosti částic před smíšením s ostatními složkami. Je-li aktivní sloučenina postatně nerozpustná, je obvykle mleta na velikost částic menší než 200 mesh. Je-li aktivní sloučenina podstatně ve vodě rozpustná, velikost částic je upravena mletím k získání podstatně jednotné distribuce v přípravku, například kolem 40 mesh.

Některé příklady vhodných vehikulí zahrnují laktosu, dextrosu, sacharosu, sorbitol, mannitol, škroby, akaciovou gumu, fosforečnan vápenatý, algináty, tragacanth, želatinu, silikát vápenatý, mikrokystalickou celulosu, polyvinylpyrrolidon, celulosu, vodu, sirup a methylcelulosu. Příprav-

ky mohou nadto zahrnovat mazací činidla, jako talek, magnesiumstearát a minerální olej, zvlhčující činidla, emulsifikující a suspendující činidla, ochranná činidla jako methyl a propylhydroxybenzoáty, sladící činidla nebo aromatizující činidla. Přípravky podle vynálezu mohou být vytvářeny tak, že poskytují rychlý, trvalý nebo zpožděný výstup aktivní složky po aplikaci pacientovi použitím postupů dobře známých v oboru.

Přípravky jsou s výhodou vytvářeny v jednotkové dávkové formě, každá dávka obsahuje od asi 5 do asi 500 mg, mnohem častěji kolem 25 do asi 300 mg aktivní složky. Pojem "dávková jednotková forma" popisuje fyzikálně diskretní jednotky vhodné jako jednotkové dávky pro lidské a zvířecí subjekty, každá jednotka obsahuje předem určené množství aktivního materiálu vypočteného na vytvoření zadaného terapeutického účinku ve spojení s vhodným farmaceutickým vehikulem.

Aktivní sloučeniny jsou účinné v širokém dávkovém rozsahu. Například dávky na den normálně jsou v rozsahu kolem 0,5 do asi 1200 mg/kg tělesné hmotnosti. V léčení dospělých lidí, rozsah kolem 1 do asi 50 mg/kg v jednotlivých nebo rozdělených dávkách je preferován.

Avšak je třeba rozumět, že množství sloučeniny aktuálně aplikované bude určeno lékařem ve světle odpovídajících okolností, včetně podmínek, jež mají být léčeny, volbě sloučeniny, jež má být aplikována, zvolené cestě aplikace, věku, hmotnosti a odpovědi jednotlivého pacienta a závažnosti pacientových symptomů, a proto shora uvedené dávkové rozsahy nejsou zamýšleny omezovat jakýmkoli způsobem rozsah vynálezu.

Přípravek 1

Tvrdé želatinové kapsle jsou připraveny s použitím následujících složek.

	množství /mg/kapsuli/
N-[[/4-chlorfenyl/amino]- karbonyl]-5-methoxy-2- -thiofensulfonamid	250
škrob	305
magnesiumstearát	5

Shora zmíněné složky jsou smíšeny a plněny do tvrdých želatinových kapslí v množstvích 560 mg

Přípravek 2

Tabletovaný přípravek je připraven s níže uvedenými složkami.

	množství /mg/tabletu/
5-ethoxy-N-[[/4-chlorfenyl/- amino]karbonyl]-2-thiofen- sulfonamid	250
celulosa, mikrokrystalická	400
koloidní silikon dioxid	10
kyselina stearová	5

Složky jsou smíšeny a stlačeny k vytvoření tablet o hmotnosti 665 mg každá.

### Přípravek 3

Suchý práškový injekční přípravek je připraven obsahující následující složky.

	hmotnostní %
5-ethoxy-N-[[/4-chlorfenyl/- amino]karbonyl]-2-thiofen- formamid	5
laktosa	95

Aktivní sloučenina je smíšena s laktosou a směs se přidá do přístroje pro injekci suchého prášku.

### Přípravek 4

Tablety každá obsahující 60 mg aktivní složky se připraví jak uvedeno.

N-[[/4-chlorfenyl/amino]- karbonyl]-5-ethyl-2-furan- sulfonamid	60 mg
škrob	45 mg
mikrokrystalická celulosa	35 mg
polyvinylpyrrolidon	
/jako 10% roztok ve vodě/	4 mg
sodný karboxymethylový škrob	4,5 mg
magnesiumstearát	0,5 mg
talek	1 mg
	-----
celkově	150 mg

Aktivní složka, škrob a celulosa se prosejí přes č. 20 síť US síta a jsou pečlivě smíšeny. Roztok polyvinylpyrrolidonu je smíšen s výsledným práškem a pak prosit přes č. 4 síť US síte. Takto vyrobené granule jsou při 50 - 60 °C sušeny a prosity přes č. 16 síť US síta.



Sodný karboxymethylový škrob, stearát hořečnatý a talek, předtím prosáté přes č. 30 síť US síta, jsou přidány ke granulím, které po smíšení jsou stlačeny na tabletovacím stroji za vzniku tablet o hmotnosti 150 mg.

#### Přípravek 5

Kapsule každá obsahující 80 mg léku se připraví jak uvedeno.

5-chlor-N-[[/4-chlorfenyl/- amino]karbonyl]-2-thiofen- sulfonamid	80 mg
škrob	109 mg
magnesiumstearát	1 mg
	-----
celkově	190 mg

Aktivní složka, celulóza, škrob a magnesiumstearát se smísí, prosíjí přes č. 20 síť US síta a plní do tvrdých želatinových kapslí v množství 190 mg.

#### Přípravek 6

Čípky obsahující 225 mg aktivní složky se připraví následujícím způsobem.

sodná sůl N-[[/4-chlorfenyl/- amino]karbonyl]-5-ethyl-2- -thiofensulfonamidu	225 mg
glyceridy nasycených mastných kyselin ad	2,000 mg

Aktivní složka se prosíje přes č. 60 síť US síta a suspenduje v glyceridech nasycených mastných kyselin předtím roztavených s použitím minimálně potřebného tepla. Směs se pak vlije do čípkové formy nominální kapacity 2 g a ponechá vychladnout.

### Přípravek 7

Suspenze každá obsahující 50 mg medikamentu na 5 ml dávky se připraví takto.

N-[[/4-chlorfenyl/amino]- karbonyl]-4,5-dimethyl-2- -thiofensulfonamid	50 mg
xanthamová guma	4 mg
sodná karboxymethyl celuloza /11%/	50 mg
mikrokrystalická celuloza /89%/	
sacharosa	1,75 mg
benzoát sodný	10 mg
aromatizující látky	q. v.
barvivo	q. v.
purifikovaná voda ad	5 ml

Medikament, sacharosa a xanthamová guma se smísí, prosíjí přes č. 10 síť US síta a potom smísí s předtím připraveným roztokem mikrokrystalické celulosy a sodné karboxymethylcelulosy ve vodě. Benzoát sodný, aromatizující látky a barvivo se zředí malým množstvím vody a přidají za míchání. Pak se přidá dostatečné množství vody, aby vznikl požadovaný objem.

### Přípravek 8

Kapsule každá obsahující 150 mg medikamentu se připraví takto.

N-[[/4-chlorfenyl/amino]- karbonyl]-5-methoxy-2- -thiofensulfonamid	150 mg
škrob	407 mg
magnesiumstearát	3 mg
	-----
celkově	560 mg

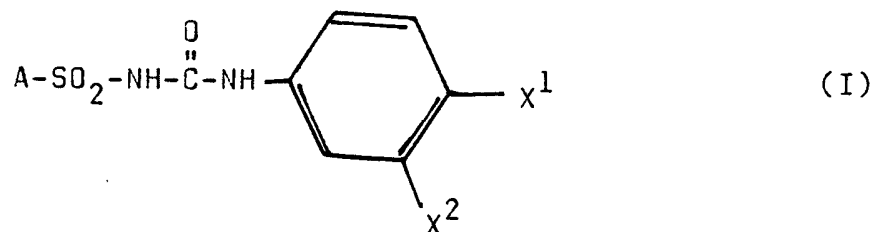
Aktivní složka, celulóza, škrob a magnésiumstearát se smísí, přesíjí přes č. 20 síť US síta a plní do tvrdých želatinových kapslí v množstvích 560 mg.

JUDr. Otakar ŠVORČEK  
advokát

- I -

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

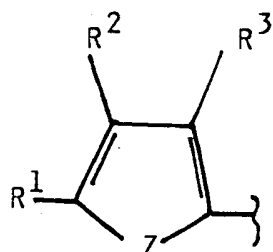
1. Použití derivátů thiofensulfonylmočoviny obecného vzorce I



kde

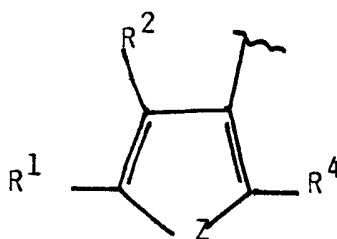
$X^1$  a  $X^2$  jsou nezávisle vodík, atom halogenu, trifluormethyl nebo methylová skupina za předpokladu, že nejméně jeden ze symbolů  $X^1$  a  $X^2$  je chlor, brom, fluor nebo trifluormethyl,

A je



(a)

nebo



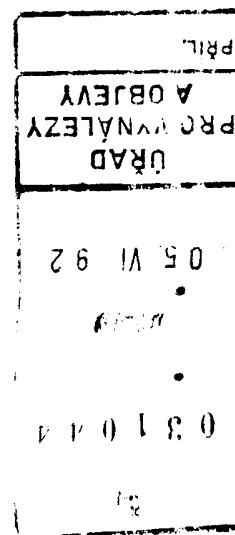
(b)

kde

Z je kyslík, dusík nebo síra,

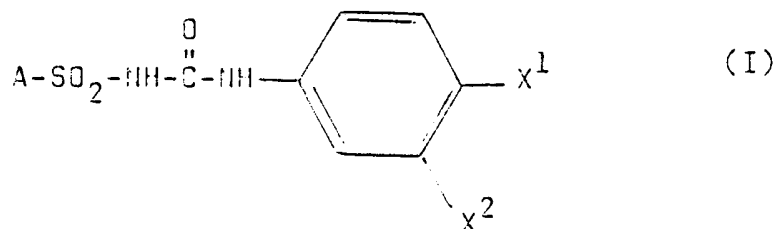
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vodík, atom halogenu,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxyskupina nebo  $C_{1-3}$ -alkylthio-skupina,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli,  
pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení vnímavých neoplazmat.



- II -

2. Sloučenina obecného vzorce I



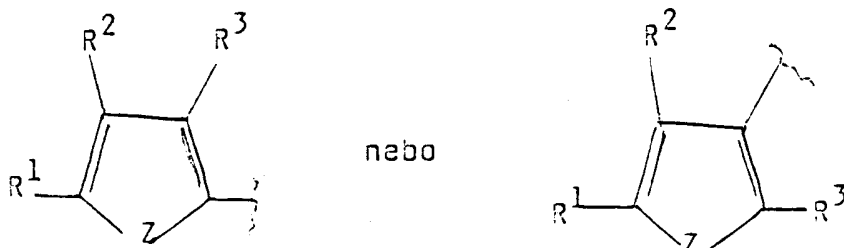
kde

$X^1$  a  $X^2$  mají význam uvedený v nároku 1,

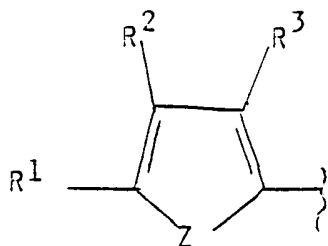
Z je síra, kyslík nebo dusík,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vodík, atom halogenu,  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-3}$ -alkoxyskupina nebo  $C_{1-3}$ -alkylthio-skupina,

A znamená skupinu



za předpokladu, že v případě, že A je skupina



alespoň jeden ze symbolů  $R^1$ ,  $R^2$  nebo  $R^3$  má význam, odlišný od atomu vodíku, a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

3. Sloučenina podle nároku 2, v níž Z je kyslík nebo síra.

4. Sloučenina podle nároku 3, v níž  $X^1$  a  $X^2$  jsou nezávisle chlor, brom, fluor, trifluormethyl nebo vodík s výjimkou, že nejméně jeden  $X^1$  a  $X^2$  je chlor nebo brom a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vodík,  $C_{1-2}$ -alkyl,  $C_{1-2}$ -alkoxyskupina,  $C_{1-2}$ -alkylthioskupina, chlor nebo brom.

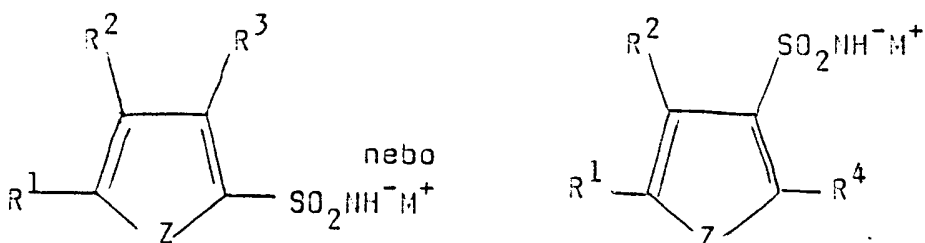
5. Sloučenina podle nároku 2, N-//(4-chlorfenyl)amino/-karbonyl/-4,5-dimethyl-2-thiofensulfonamid, N-//(3,4-dichlorfenyl)amino/karbonyl/-4,5-dimethyl-2-thiofensulfonamid, N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-5-methylthio)-2-thiofensulfonamid, N-//(3,4-dichlorfenyl)amino/karbonyl/-2-thiofensulfonamid, N-//(3,4-dichlorfenyl)amino/karbonyl/-5-methyl-2-thiofensulfonamid, N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-5-propoxy-2-thiofensulfonamid, N-//(3,4-dichlorfenyl)amino/-karbonyl/-5-ethyl-2-thiofensulfonamid, N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-3-methyl-2-thiofensulfonamid, N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-5-chlor-2-thiofensulfonamid, N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-5-ethyl-2-thiofensulfonamid, N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-5-ethyl-2-furansulfonamid, N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-5-methoxy-2-thiofensulfonamid, N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-5-methyl-2-thiofensulfonamid nebo N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-5-ethoxy-2-thiofensulfonamid, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

6. N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-5-methoxy-2-thiofensulfonamid a jeho farmaceuticky přijatelné soli.

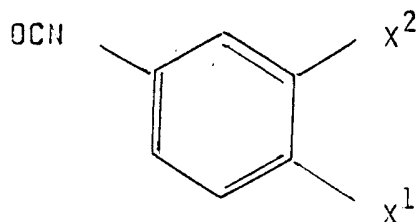
7. N-//(4-chlorfenyl)amino/karbonyl/-5-ethoxy-2-thiofensulfonamid a jeho soli, přijatelné z farmaceutického hlediska.

8. Farmaceutický prostředek s protinádorovým účinkem, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároků 2 až 7 spolu s alespoň jednou, z farmaceutického hlediska přijatelnou pomocnou látkou.

9. Způsob výroby sloučenin podle nároků 2 až 7, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce

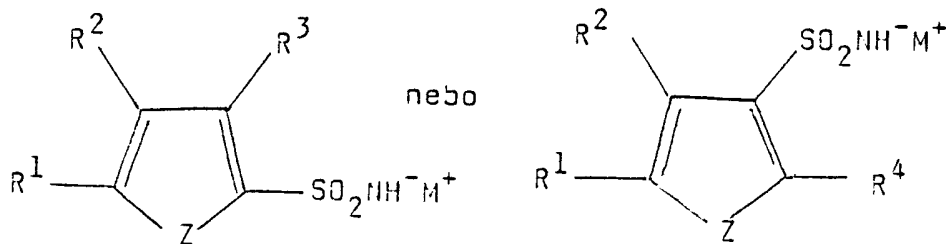


kde  $M^+$  znamená kation a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 2, s arylisokyanátem obecného vzorce

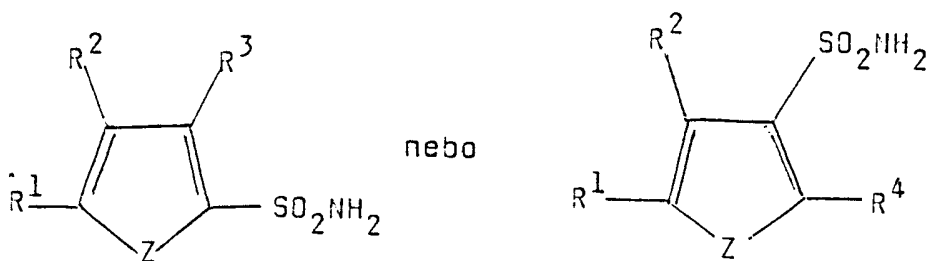


kde  $X^1$  a  $X^2$  mají význam, uvedený v nároku 2.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se jako výchozí látky užijí sloučeniny obecných vzorců

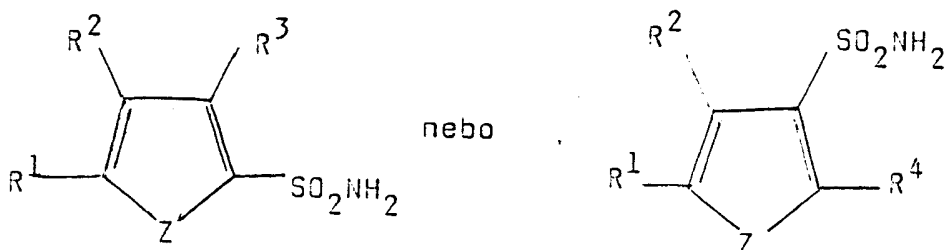


kde jednotlivé symboly mají význam z nároku 9,  
připravené reakcí sloučenin obecných vzorců



kde jednotlivé symboly mají význam z nároku 9  
s bazí.

### 11. Sloučeniny obecných vzorců



kde

Z znamená atom síry, atom kyslíku nebo atom dusíku,  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  znamenají nezávisle na sobě atom vodíku,  
atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxy-  
skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylthioskupinu o 1  
až 3 atomech uhlíku v alkylové části,

jako meziprodukt pro výrobu sloučenin obecného vzorce I.

Zastupuje:

JUDr. Otakar ČVORČÍK  
advokát