



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20040371A A2

HR P20040371A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 277/36**
C 07 D 333/34
A 61 K 31/38
A 61 K 31/425
A 61 P 25/00

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 26.04.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US02/31568

Datum podnošenja međunarodne prijave 15.10.2002.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/035629

Datum međunarodne objave 01.05.2003.

(31) Broj prve prijave: 60/352,012

(32) Datum podnošenja prve prijave: 25.10.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, 46285 IN, US
Alfonso De Dios, Avenida de la Industria 30, 28100 Alcobendas, ES
Cora Sue Grossman, 5838 Baron Court, Indianapolis, 46250 IN, US
Philip Arthur Hipskind, 4255 South Cabin Court, New Palestine, 46163 IN, US

Ho-Shen Lin, 8128 Trevellian Way, Indianapolis, 46217 IN, US

Karen Lynn Lobb, 5625 East Lowell Avenue, Indianapolis, 46219 IN, US

Beatriz López de Uralde Garmendia, Avenida de la Industria 30, 28100 Alcobendas, ES

Jose Eduardo Lopez, 10224 Chestwick Lane, Fishers, 46038 IN, US

Michael Enrico Richett, 5832 Baron Court, Indianapolis, 46250 IN, US

Chuan Shih, 12532 Pebblepointe Pas, Carmel, 46033 IN, US

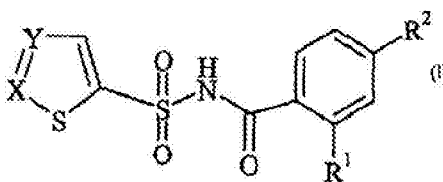
(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

TIOFEN-I TIAZOLSULFONAMIDI KAO ANTINEOPLASTIČNI AGENSI

(57) Sažetak:



Ovaj izum daje antineoplastične spojeve formule (I).

HR P20040371A A2

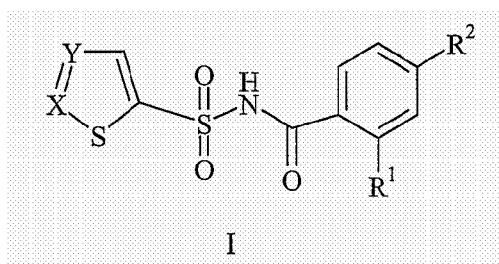
OPIS IZUMA

U skorašnjim godinama bitan napredak u borbi protiv neoplastičnih bolesti napravljen je razvojem kemijskih agensa i propisanih režima terapije. Međutim, usprkos stalnom napretku, bolesti raka trajno izazivaju nepodnošljive razine ljudske boli i patnje. Potreba za novim i boljim postupcima liječenja malignih neoplazmi i leukemija, trajno stimulira nastojanja da se stvaraju nove klase spojeva, pogotovo u području neoperativnih neoplazmi ili metastaziranih solidnih tumora. Nedavni dotok velike količine informacija koje se odnose na osnovne biološke procese koji su uključeni u razvoj neoplazmi, dovela je do boljeg razumijevanja raznolikosti tumora. Zbog tih ekstremnih raznolikosti kod populacija stanica neoplazmi, ti novi kemoterapijski agensi trebali bi imati veliki raspon djelovanja i prihvatljiv terapijski indeks. Uz to, takvi agensi moraju biti kemijski stabilni i kompatibilni sa drugim agensima. Također je vrlo važno da bilo koji kemoterapijski režim bude koliko je moguće prikladan i bezbolan za pacijenta.

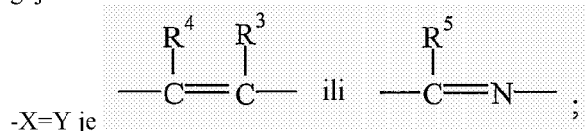
Kemoterapija i zračenje vrlo često se koriste u liječenju raka i iako imaju pozitivan učinak kod zloćudnih bolesti, rijetko dovode do izlječenja. Mnogi solidni tumori povećavaju svoju masu kroz diobu malignih i stromalnih stanica, uključujući i endotelne stanice. Da bi tumor narastao više od 2-3 milimetara u promjeru, mora tvoriti žilni sustav, proces poznat kao angiogeneza. Zabilježeno je da je supresija angiogeneze izazvane tumorom pomoću angiostatina i endostatina rezultirala antitumorskom aktivnošću (O'Reilly, i sur., *Cell*, 88, 277-285 (1997)). Pošto je angiogeneza kritična komponenta u ekspanziji mase kod većine solidnih tumora, razvoj novih agensa za inhibiranje tog procesa predstavlja obećavajući pristup antitumorskoj terapiji. U ovakvom pristupu antitumorskoj terapiji mogu nedostajati toksične nuspojave ili otpornost prema lijekovima koju izaziva uobičajena kemoterapija (Judah Folkman, *Endogenous Inhibitors of Angiogenesis*, The Harvey Lectures, serija 92, stranice 65-82, Wiley-Liss Inc., (1998)).

Ovaj izum osigurava nove N-[benzoil]-heteroarilsulfonamidne spojeve koji su korisni u liječenju osjetljivih neoplazmi.

Ovaj izum osigurava spojeve Formule I:



gdje:



R^1 je izabran iz skupine koja se sastoji od halogena, C_1 - C_6 alkila i CF_3 ;

R^2 je izabran iz skupine koja se sastoji od halogena, $-NO_2$, C_1 - C_6 alkila i CF_3 ;

R^3 je H, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_4 alkoksi, C_1 - C_6 alkiltio ili halogen;

R^4 je izabran iz skupine koja se sastoji od vodika, halogena, C_1 - C_4 alkoksija, C_1 - C_6 alkila, $-COO(C_1$ - C_6 alkila), C_1 - C_6 alkila, prema izboru, supstituiranog s C_1 - C_4 alkoksijem, cijanom, C_1 - C_6 alkiltiom, CF_3 , S-fenilom i piridinilom;

R^5 je halogen, C_1 - C_6 alkil ili C_1 - C_4 alkoksi;

ili njihove farmaceutski prihvatljive lužnate adicijske soli.

Nadalje, ovaj izum osigurava postupak liječenja osjetljivih neoplazmi kod sisavaca, koji se sastoji od davanja onkolitički učinkovite količine spoja Formule I ili njegove farmaceutski prihvatljive lužnate adicijske soli sisavcu kojemu je to liječenje potrebno.

Ovaj izum, također, osigurava postupak za supresiju tumorske angiogeneze kod sisavaca, koji se sastoji od davanja sisavcu kojemu je to potrebno one količine spoja Formule I ili njihove farmaceutski prihvatljive lužnate adicijske soli koja izaziva supresiju angiogeneze.

Ovaj izum, također, osigurava farmaceutski pripravak koji se sastoji od spoja Formule I ili njegove farmaceutski prihvatljive lužnate adicijske soli i jednog ili više farmaceutski prihvatljivih ekscipijensa.

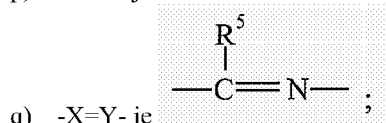
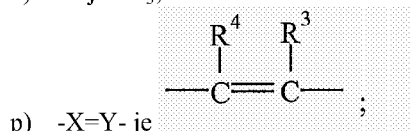
5 Ovaj izum, također, osigurava uporabu spoja Formule I u proizvodnji lijeka za tretiranje osjetljivih neoplazmi. Nadalje, ovaj izum osigurava farmaceutski pripravak za tretiranje osjetljivih neoplazmi koji sadrži spoj Formule I sa farmaceutski prihvatljivim nosačem ili ekscipijensom. Nadalje, ovaj izum uključuje postupak za tretiranje osjetljivih neoplazmi, koji se sastoje od davanja učinkovitih količina spoja Formule I.

10 Osnovni kemijski izrazi koji se koriste u gornjim formulama imaju svoje uobičajeno značenje. Na primjer, izraz "C₁-C₆ alkil", uključuje metilne, etilne, propilne, izopropilne, butilne, izobutilne, *sec*-butilne, *terc*-butilne, pentilne i heksilne skupine. Izraz "C₁-C₄ alkil" je obuhvaćen opisom izraza C₁-C₆ alkil te se podrazumijeva da označava metil, etil, propil, izopropil, butil, *sec*-butil, izobutil i *terc*-butil. Podrazumijeva se da izraz "C₁-C₄ alkoksi" označava C₁-C₄ alkil skupinu koja je preko atoma kisika vezana na glavnu molekulu te označava metoksi, etoksi, izopropoksi skupine i njima slične. Podrazumijeva se da izraz "halogen" označava klor, brom, fluor ili jod.

15 Podrazumijeva se da izraz "sisavac" označava bilo koju životinju koja je toplokrvni kralježnjak iz porodice sisavaca, najčešće čovjek, karakteriziranu postojanjem dlake na koži te, kod ženki, postojanjem mliječnih žlijezda koje proizvode mlijeko i koje služe za hranjenje potomaka.

20 Iako su svi spojevi Formule I korisni antineoplastični agensi, određene klase spojeva su preferirane. U slijedećem dijelu teksta opisane su preferirane klase spojeva.

- a) R¹ je halogen, C₁-C₆ alkil ili CF₃;
 b) R¹ je klor, brom, fluor, metil ili CF₃;
 25 c) R¹ je halogen ili C₁-C₆ alkil;
 d) R¹ je klor;
 e) R¹ je brom;
 f) R¹ je metil;
 g) R¹ je CF₃;
 30 h) R² je halogen, nitro, C₁-C₆ alkil ili CF₃;
 i) R² je klor, brom, nitro, metil ili CF₃;
 j) R² je halogen ili C₁-C₆ alkil;
 k) R² je klor;
 l) R² je brom;
 35 m) R² je metil;
 n) R² je NO₂;
 o) R² je CF₃;



- 40 r) R³ je H, halogen, C₁-C₆ alkil, C₁-C₄ alkoksi ili C₁-C₆ alkiltio;
 s) R³ je H, klor, brom, metil, metoksi ili metiltio;
 t) R³ je H ili halogen;
 u) R³ je H;
 v) R³ je brom;
 45 w) R³ je klor;
 x) R³ je C₁-C₆ alkil;
 y) R³ je metil;
 z) R³ je C₁-C₄ alkoksi;
 aa) R³ je metoksi;
 50 bb) R³ je C₁-C₆ alkiltio;
 cc) R³ je metiltio;
 dd) R⁴ je H, halogen, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkiltio, C₁-C₆ alkil, prema izboru, supstituiran sa C₁-C₄ alkoksijem, C₁-C₄ alkoksijem, cijanom, S-fenilom ili piridinilom;
 ee) R⁴ je H, klor, brom, metil, etil, propil, metiltio, CH₂OCH₃, metoksi, cijano, S-fenil ili piridinil;
 55 ff) R⁴ je C₁-C₆ alkil;

- gg) R⁴ je metil;
 hh) R⁴ je etil;
 ii) R⁴ je propil;
 jj) R⁴ je halogen;
 5 kk) R⁴ je klor;
 ll) R⁴ je brom;
 mm) R⁴ je vodik;
 nn) R⁴ je C₁-C₄ alkoksi;
 oo) R⁴ je metoksi;
 10 pp) R⁴ je -COO(C₁-C₆ alkil);
 qq) R⁴ je C₁-C₆ alkil, prema izboru, supstituiran sa C₁-C₄ alkoksijem;
 rr) R⁴ je CH₂OCH₃;
 ss) R⁴ je cijano;
 tt) R⁴ je C₁-C₆ alkiltio;
 15 uu) R⁴ je S-fenil;
 vv) R⁴ je piridinil;
 ww) R⁵ je halogen;
 xx) R⁵ je klor;
 yy) R⁵ je C₁-C₄ alkoksi;
 20 zz) R⁵ je metoksi;
 aaa) R⁵ je C₁-C₆ alkil;
 bbb) R⁵ je metil;
 ccc) R¹ i R², su, međusobno neovisno, halogen ili C₁-C₆ alkil;
 ddd) R¹ i R² su klor, brom ili R¹ je metil, a R² je klor;
 25 eee) R¹ i R² su klor;
 R¹ je metil a R² je klor;

Podrazumijeva se da se gore navedene klase mogu kombinirati za pripremu dodatnih željenih klasa.

- 30 Spojevi Formule I su antineoplastični agensi. Prema tome, ovaj izum također osigurava postupak za liječenje osjetljivih neoplazmi u sisavaca, koji se sastoji od davanja onkolitički učinkovite količine spoja Formule I sisavcu kojemu je takvo liječenje potrebno. Vjeruje se da su ovi spojevi korisni u liječenju osjetljivih neoplazmi, uključujući tumore i karcinome, kao što su neoplazme središnjeg živčanog sustava: glioblastoma multiforme, astrocitom, tumori oligodendroglije, ependimalni tumori i tumori plexus choroideusa, tumori pinealne žlijezde, neuronalni tumori, meduloblastom, švanom, 35 meningeom, meningeom, meningosarkom; neoplazme očiju: karcinom bazalnih stanica, karcinom skvamoznih stanica, melanom, rabdomiosarkom, retinoblastom; neoplazme endokrinih žlijezda: neoplazme hipofize, neoplazme štitnjače, neoplazme kore nadbubrežne žlijezde; neoplazme neuroendokrinog sustava, neoplazme probavnog trakta i gušterače, neoplazme spolnih žlijezda; neoplazme glave i vrata: tumor glave i vrata, usne šupljine, ždrijela, grkljana, odontogeni tumori; neoplazme prsnog koša: karcinom velikih stanica pluća, karcinom malih stanica pluća, karcinom nemalih stanica pluća, maligni mezoteliom, tumor timusa, tumori zametnih stanica prsnog koša; neoplazme probavnog trakta: 40 neoplazme jednjaka, neoplazme trbušne šupljine, neoplazme jetre, neoplazme žučnog mjehura, neoplazme egzokrinog dijela gušterače, neoplazme tankog crijeva, slijepog crijeva i peritoneuma, adenokarcinom debelog crijeva i rektuma, neoplazme anusa; neoplazme urogenitalnog trakta: tumor bubrežnih stanica, neoplazme bubrežne zdjelice i mokraćnog kanala, neoplazme mokraćnog mjehura, neoplazme uretre, neoplazme prostate, neoplazme penisa, neoplazme testisa; 45 neoplazme ženskih reproduktivnih organa: neoplazme vulve i vagine, neoplazme grlića maternice, adenokarcinom tijela maternice, tumor jajnika, sarkom maternice; neoplazme grudi; neoplazme kože, karcinom bazalnih stanica, karcinom skvamoznih stanica, dermatofibrosarkom, karcinom Merkelovih stanica; maligni melanom; neoplazme koštanog i vezivno tkiva: osteogeni sarkom, maligni fibrozni histiocitom, hondrosarkom, Ewingov sarkom, primitivni neuroektodermalni tumor, angiosarkom; neoplazme hematopoetskog sustava: mijelodisplastički sindrom, akutna 50 mijeloična leukemija, kronična mijeloična leukemija, akutna limfocitna leukemija, leukemija/limfom HTLV-1 i T-stanica, kronična limfocitna leukemija, leukemija vlasastih stanica, Hodgkinova bolest, non-Hodgkin limfom, leukemija mastoidnih stanica; i neoplazme kod djece: akutna limfoblastična leukemija, akutna mijelocitna leukemija, neuroblastom, tumor kostiju, rabdomiosarkom, limfom, tumori bubrega. Smatra se da su spojevi ovog izuma korisni za tretiranje solidnih tumora, posebice tumora debelog crijeva i rektuma. Poželjno je da sisavac koji će se tretirati 55 davanjem spojeva Formule I bude čovjek.

- Spojevi ovog izuma imaju kisela svojstva i prema tome mogu reagirati sa velikim brojem anorganskih i organskih lužina, kao na primjer sa aminima i kvaternim amonijevim bazama, tvoreći farmaceutski prihvatljive lužnate adicijske soli. Poželjno je pretvoriti spojeve Formule I u njihove farmaceutski prihvatljive lužnate adicijske soli za olakšavanje 60 davanja kada se glavni spoj traži u obliku vodenih otopina. Spojevi Formule I mogu reagirati sa osnovnim materijalima kao što su alkalijski metali ili hidroksidi, karbonati i bikarbonati zemnoalkalijevih metala, uključujući, ali ne ograničavajući se na, natrij hidroksid, natrij karbonat, kalij hidroksid, kalcij hidroksid i litij hidroksid tvoreći

farmaceutski prihvatljive soli kao što su odgovarajuće natrijeve, kalijeve, litijeve ili kalcijeve soli. Natrijeve i kalijeve soli su posebno poželjne.

5 Primjeri amina koji su pogodni za stvaranje soli su: primarni, sekundarni i tercijarni alifatski i aromatski amini, kao što su metilamin, etilamin, propilamin, *i*-propilamin, četiri izomera butilamina, dimetilamin, dietilamin, dietanolamin, dipropilamin, diizopropilamin, di-*n*-butilamin, pirolidin, piperidin, morfolin, trimetilamin, trietilamin, tripropilamin, kinuklidin, piridin, kinolin i izokinolin, posebno etil-, propil-, dietil- ili trietilamin, a naročito izopropilamin i dietanolamin.

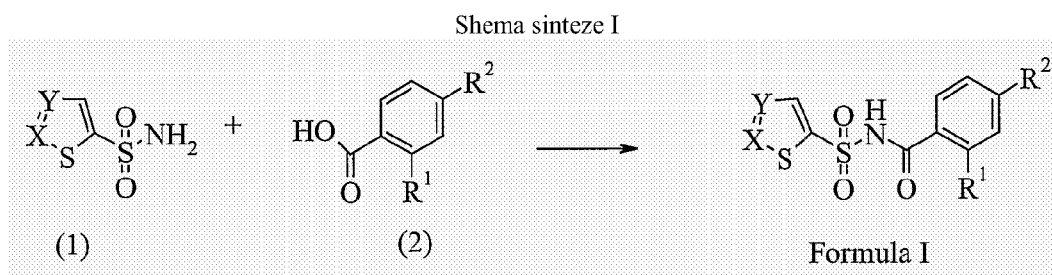
10 Primjeri kvaternih amonijevih baza u osnovi su kationi hidroksiamonijevih soli, kao na primjer tetrametilamonij kation, trimetilbenzilamonij kation, trietilbenzilamonij kation, tetraetilamonij kation ili trimetiletilamonij kation, ali također i amonij kation.

15 Iskusni stručnjak će uzeti u obzir činjenicu da određeni supstituenti stvaraju asimetrične spojeve Formule I. Ovaj izum uzima u obzir sve enantiomere i smjese enantiomera, uključujući i racemate. Poželjno je da su spojevi ovog izuma koji sadrže kiralne centre, pojedinačni enantiomeri. Ovaj izum, nadalje, uzima u obzir sve diastereomere.

20 Spojevi ovog izuma mogu se pripremiti različitim postupcima, a neki od njih su niže prikazani u shemama. Iskusni stručnjak će prepoznati da pojedinačni koraci u slijedećim shemama mogu varirati, kako bi se osigurali spojevi Formule I. Neke od ovih varijacija su uzete u razmatranje.

Točan slijed koraka nužnih za pripravu spoja Formule I ovisi o pojedinom spoju koji se sintetizira, početnom spoju i relativnoj nestabilnosti supstituiranih skupina.

25 Spojevi ovog izuma se mogu pripremiti postupcima dobro poznatima iskusnom stručnjaku. Općenito, spojevi Formule I se mogu pripremiti spajanjem, na odgovarajući način supstituiranog, tienil- ili tiazolil-sulfonamida sa, na odgovarajući način supstituiranom, benzojevom kiselinom, kao što je prikazano na slijedećim shemama. Varijable R^1 , R^2 , X i Y su kao što je prethodno definirano.

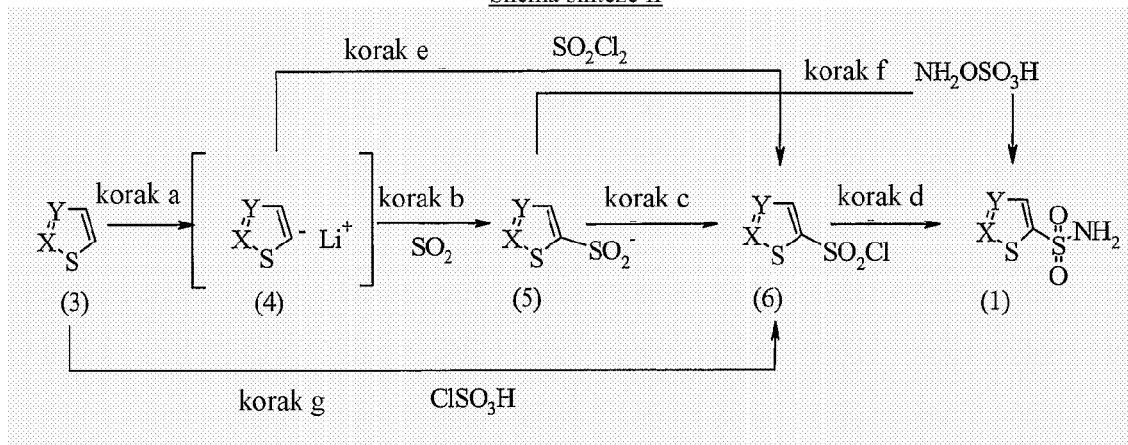


30 Prema izboru supstituirana benzojeva kiselina je spojena s odgovarajućim sulfonamidom pri standardnim uvjetima spajanja peptida koji su dobro poznati iskusnom stručnjaku. Posebice se tienil- ili tiazolil-sulfonamidi i benzojeva kiselina spajaju uz prisustvo reagensa za spajanje peptida, po mogućnosti uz prisustvo katalizatora. Odgovarajući reagensi spajanja peptida uključuju N, N'-karbonildimidazol (CDI), N,N'-dicikloheksilkarbodiimid (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid (EDC) i 1-(3-(1-pirolidinil)propil)-3-etilkarbodiimid (PEPC).
 35 Opisani su oblici EDC s polimernim vezama (*Tetrahedron Letters*, 34 (48) (1993)) i PEPC (U. S. Patent #5 792 763) te su vrlo korisni za pripravu spojeva ovog izuma. Odgovarajući katalizatori za reakciju spajanja uključuju N,N'-[dimetil]-4-aminopiridin (DMAP). Svi reagensi su kombinirani u odgovarajućem otapalu, obično diklormetanu, kloroformu, tetrahidrofuranu, dioksanu ili dietil eteru te miješani od 1 do 72 sata na temperaturi okoliša do oko temperature refluksa otapala. Suvišak sulfonamida, sulfonamid koji nije reagirao ili benzojeva kiselina, u reakcijskoj smjesi, se mogu ukloniti dodavanjem odgovarajuće kisele ili lužnate rezinske smole nakon čega slijedi filtracija. Dodatno se ovi reagensi mogu ukloniti postupcima ekstrakcije. Željeni produkt se može izolirati standardnim postupcima ekstrakcije ili kristalizacije te pročititi kromatografijom ili kristalizacijom po potrebi ili želji. Kad se rabe reagensi s polimernim vezama mogu se filtracijom ukloniti iz reakcijske smjese.

45 Zahtijevana benzojeva kiselina i sulfonamidi, su ili dostupni na tržištu ili se mogu pripremiti postupcima koji su dobro poznati iskusnom stručnjaku, kao što je navedeno u slijedećim shemama sinteze. Varijable R^1 , R^2 , X i Y su prethodno definirane, a Z je cijano skupina ili halid.

50

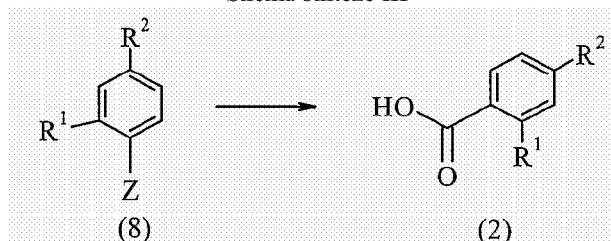
Shema sinteze II



Shema sinteze II opisuje sulfonilaciju tiofena i tiazola formule (3) u formiranju sulfonamida formule (1). Uvjeti sinteze za sulfonilacije ovise o funkcionalnim skupinama početnog tiofenskog materijala. Na primjer u koraku (a), rabi se litijeva lužina, kao što je *n*-butil litij, da *in situ* nastane anion formule (4) pri rasponu temperature od -78°C do sobne temperature. Reakcija je zaustavljena sa sulfonirajućim reagensom, kao što je sumpor dioksid (korak b) da se dobiju spojevi formule (5). Spoj formule (5) dodatno može reagirati s N-klorosukcinimidom (korak c) da se dobiju sulfonil kloridi formule (6). Dodatno se spoj formule (4) se mogu tretirati sa sulfuril kloridom (korak e) da se izravno dobiju sulfonil kloridi formule (6) (Howbert, J. J.; Mohamadi, F.; Spees, M. M. European Patent 0 467 613 A1). Iskusi stručnjak će također prepoznati da se sulfonil klorid formule (6) može pripraviti reakcijom formule (3) s klorosulfonskom kiselinom (korak g). Sulfonil kloridi formule (6) se mogu spojiti s amonij hidroksidom (korak d) da se dobiju sulfonamidi formule (1) (Cremllyn, R. J.; Bassin, J. P.; Farouk, S.; Potterton, M.; Mattu, T. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1992, 73 (1-4), (107-120); Besterman, J.M.; Delorme, D.; Rahil, J. WO 01 02411, 2001). Dodatno se spoj formule (5) može tretirati s hidroksilamin-*O*-sulfonskom kiselinom (korak f) da se izravno dobiju sulfonamidi formule (1) (Mohamadi, F.; Spees, M. M. US Patent, 5 169 860).

Uvjeti sinteze iz sintetske sheme II su dobro poznati u struci (J. Med. Chem., Graham, S. L., i sur., 1989, 32, 2548-2554; J. Med. Chem., Barnish, I. T. i sur., 1981, 24, 959; J. Chem. Soc., Cymerman-Craig, J., i sur., 1956, 4115).

Shema sinteze III



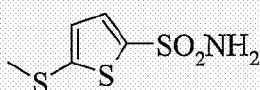
Priprava zahtijevanih benzojevih kiselina (2) može se postići funkcionalnim transformacijama koje su dobro poznate iskusnom stručnjaku, kao što je prikazano u shemi sinteze III. Na primjer, kada je Z cijano grupa, pretvorba u karboksilnu kiselinu može se postići u kiselim uvjetima (Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, str. 1986-1987). Kada je Z halid, može se izvesti karbonilacija uz pomoć metala sa paladij acetatom i ugljik monoksidom u metanolu da se dobije metil benzoat (Id. at 1685-1687), nakon čega slijedi hidroliza, kako bi se dobila benzojeva kiselina formule (2) (Id. at 1959-1968). Iskusan stručnjak će znati načine daljnjeg postupanja sa R skupinama početnih spojeva formula (3) i (8), koji su sintetičke interkonverzije, kao što su derivati amina u odgovarajuće halide (Id. at 677-679), izmjena halida sa metal-alkoksidima (Id. at 893-894) ili nukleofilna adicija odgovarajućih sumporovih ili dušikovih nukleofila (Id. at 779-780). Iskusi stručnjak također će uzeti u obzir da svi supstituenti spojeva formule I neće tolerirati određene uvjete reakcija uporabljene prilikom sinteze spojeva. Ove skupine mogu biti uvedene na odgovarajućem mjestu u sintezi ili mogu biti dodane i nakon toga, prema potrebi, uklonjene zaštitne skupine. Nadalje, iskusi stručnjak također će uzeti u obzir da u mnogim okolnostima, redoslijed uvođenja skupina nije kritičan.

Slijedeće pripreme i primjeri nadalje prikazuju pripremu spojeva ovog izuma i ne bi smjeli biti interpretirani na način koji ograničava opseg djelovanja. Iskusi stručnjak će prepoznati da mogu biti napravljene različite modifikacije koje istovremeno nisu u suprotnosti sa idejom i opsegom ovog izuma. Sve publikacije spomenute u opisu izuma upućuju na razinu stručnosti na koju se odnosi ovaj izum.

Izrazi i kratice koji su korišteni u brzim pripravama i primjerima imaju svoja uobičajena značenja, osim ako drugačije nije naznačeno. Na primjer "°C", "N", "mmol", "g", "ml", "M", "HPLC", "IR", "MS(FD)", "MS(FIA)", "MS(FAB)", "MS(EI)", "MS(ES)", "UV", "TLC" i "¹H NMR" označavaju stupnjeve celzija, normalno ili normalitet, milimol ili milimole, gram ili grame, milimetar ili milimetre, molarno ili molaritet, visoko tekućinsku kromatografiju, infracrvenu spektrofotometriju, masenu spektroskopiju (desorpcija u električnom polju), masenu spektroskopiju (raspršivanje iona), masenu spektroskopiju (analiza izravnim injektiranjem), masenu spektroskopiju (ionizacija brzim ionima), masenu spektroskopiju (ionizacija snopom elektrona), masenu spektroskopiju (ionizacija elektroraspršivanjem), ultraljubičastu spektrometriju, tankoslojnu kromatografiju i spektrometrijsku nuklearnu magnetsku rezonanciju protona. Nadalje, navedeni su samo oni apsorpcijski maksimumi IR spektara koji su od interesa.

PRIPRAVA 1

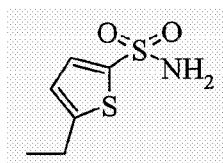
5- (metiltio)tiofen-2-sulfonamid



1,3 M *n*-butillitij u tetrahidrofuranu (10 ml, 12,5 mmol; Aldrich) je dodan u hladnu otopinu (-78°C) 2-(metiltio)tiofena (10,0 mmol; Aldrich) u bezvodnom tetrahidrofuranu (5,0 ml/mmol). Smjesa je ostavljena da reagira 90 min u atmosferi dušika. Sumpor dioksid je uplinjavan kroz otopinu 30 min na -78°C. Smjesa je zagrijana na sobnu temperaturu i koncentrirana rotacionim isparavanjem. Ostatak je tretiran sa otopinom natrij acetata (8 ekv.) i hidroksilamin-O-sulfonske kiseline (2,5 ekv.) u vodi (4ml/mol) i miješan 1 sat na 25°C. Osnovna reakcijska smjesa napravljena je dodatkom 1,0 N natrij hidroksida do pH 10 i ekstrahirana sa dietil eterom (2 x 50 ml). Vodena faza je zakiseljena do pH 2 sa koncentriranom klorovodičnom kiselinom i ekstrahirana sa metilen kloridom (2 x 50 ml). Kombinirana organska faza je isprana sa zasićenim natrij bikarbonatom (3 x 25 ml) i slanom otopinom (50 ml), osušena (natrij sulfat), filtrirana i koncentrirana rotacionim isparavanjem. Sirova krutina je pročišćena kolonskom kromatografijom sa smjesom heksana/etil acetata (2:1) kao eluensom. ¹H NMR (300 MHz), CDC1₃) δ: 7,52 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,10 (br s, 2H), 2,58 (s, 3H).

PRIPRAVA 2

5-(etil)tiofen-2-sulfonamid

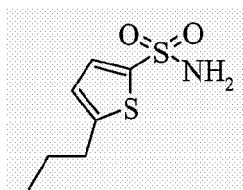


Otopina 2-etiltiofena (1,78 mmol) otopljena u kloroformu (1 ml/mmol) dodana je u hladnu otopinu (0°C) klorosulfonske kiseline (0,35 ml, 5,35 mmol) u kloroformu (1,3 ml/mmol). Otopina je miješana 3 sata na sobnoj temperaturi dok je cijev za sušenje bila pričvršćena.

Smjesa je zatim izlivena preko hladne smjese kloroforma/vode i miješana 10 min. Organski sloj je ispran sa vodom, osušen preko natrij sulfata i koncentriran uz podtlak. Dva ml vodene otopine amonij hidroksida dodano je u sirovo ulje i smjesa je miješana 30 min. Otapalo je koncentrirano uz podtlak. Ostatak je upotrijebljen bez daljnjeg pročišćavanja. ¹H NMR (200 MHz, CDC1₃) δ: 7,48 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz, 0,8 Hz), 5,2 (br s, 2H), 2,9 (q, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,32 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz).

PRIPRAVA 3

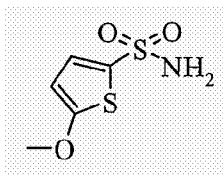
5-(propil)tiofen-2-sulfonamid



Postupak sličan pripravi 2, s izuzetkom uporabe 2-*n*-propiltiofena. ¹H NMR (200 MHz, CDC1₃) δ: 7,46 (d, 1H, *J* = 3,8 Hz), 6,72 (dd, 1H, *J* = 3,8 Hz, 0,8 Hz), 5,30 (br s, 2H), 2,79 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz), 1,69 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz), 0,97 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz).

PRIPRAVA 4

5- (metoksi)tiofen-2-sulfonamid

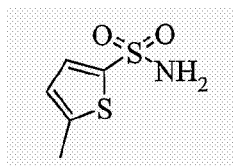


- 5 1,6 M *n*-butillitij (1 ml, 1,75 mmol) je dodan u hladnu otopinu (-78°C) 2-metoksitiofena (1,75 mmol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (2,6 ml/mmol). Smjesa je reagirala 45 min u atmosferi dušika. Otopina je zatim ugrijana na 0°C i sumpor dioksid je uplinjavan kroz otopinu 15 min, a nakon toga smjesa je pročišćena sa dušikom. Otapalo je uklonjeno uz podtlak, sirovo ulje je otopljeno u bezvodnom metilen kloridu (1 ml/mmol) te je dodan N-klorosukcinimid (1,75 mmol). Otopina je miješana 2 sata na sobnoj temperaturi u atmosferi dušika. Smjesa je filtrirana, a zatim koncentrirana uz podtlak. Sirovo ulje je otopljeno u acetonu (3 ml/mmol) i dodano je 2 ml vodene otopine amonij hidroksida. Otopina je miješana preko noći. Otapalo je koncentrirano uz podtlak. Ostatak je otopljen u etil acetatu i ispran sa vodom i slanom otopinom, osušen preko natrij sulfata i koncentriran pod vakuumom. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom sa smjesom heksana/etil acetata (7:3) kao eluensom. ¹H NMR (200 MHz, CDC₁₃) δ: 7,37 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz), 6,17 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz), 4,9 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H).

15

PRIPRAVA 5

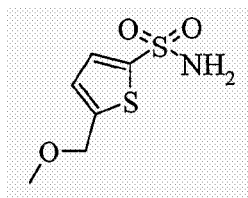
5-(metil)tiofen-2-sulfonamid



- 20 Postupak sličan pripravi 2, s izuzetkom da se rabi 2-(metil)tiofen. ¹H NMR (200 MHz, CDC₁₃) δ: 7,44 (d 1H, *J* = 3, 7 Hz), 6,71 (br d, 1H, *J* = 3,7 Hz), 4,92 (br s, 2H), 2,51 (d, 3H, *J* = 0, 9 Hz).

PRIPRAVA 6

5-(metoksimetil)tiofen-2-sulfonamid



25

- 2-(hidroksimetil)tiofen (4,4 mmol; Aldrich), srebro(I)oksid (6,6 mmol, 1,5 ekv.; Aldrich) i metil jodid (2,2 mmol, 5 ekv.; Aldrich) otopljeni su u metilen kloridu (2 ml/mmol) i miješani na sobnoj temperaturi 48 sati. Smjesa je filtrirana kroz dijatomejsku zemlju i otapalo je evaporirano uz podtlak. Ostatak je pročišćen na kolonskoj kromatografiji sa smjesom heksana/etil acetata (75:25) kao eluensom.

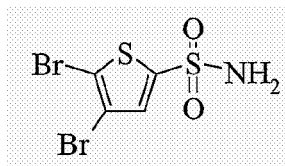
30

- 1,6 M *n*-butillitij u tetrahidrofuranu (0,6 ml, 0,9 mmol; Aldrich) je dodan u hladnu otopinu (-78°C) gornjeg produkta 2-(metoksimetil)tiofena (0,87 mmol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (1,3 ml/mmol). Smjesa je ostavljena da reagira 30 min u atmosferi dušika te je kanilom prenesena preko otopine sulfuril klorida (0,1 ml, 1,7 mmol; Aldrich) u heksanu (2,5 ml/mmol). Otopina je miješana u atmosferi dušika 2 sata i zagrijana na sobnu temperaturu. Smjesa je razrijeđena sa etil acetatom i isprana sa vodom i slanom otopinom, osušena preko natrij sulfata i koncentrirana uz podtlak. Ostatak je otopljen u acetonu (3 ml/mmol) te je u otopinu dodano 2 ml vodene otopine amonij klorida i smjesa miješana preko noći. Otapalo je koncentrirano uz podtlak. Smjesa je razrijeđena sa etil acetatom i isprana sa vodom i slanom otopinom, osušena preko natrij sulfata i koncentrirana pod vakuumom. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom sa smjesom heksan/etil acetat (7:3) kao eluensom. ¹H NMR (200 MHz, CDC₁₃) δ: 7,52 (d, 1H, *J* = 3, 7 Hz), 6,92 (d, 1H, *J* = 3, 7 Hz), 5,23 (br s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

40

PRIPRAVA 7

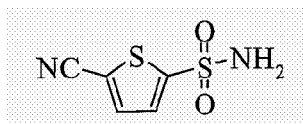
4,5-dibromotiofen-2-sulfonamid



- 5 Fosfor pentaklorid (0,16 g, 0,8 mmol) je uz miješanje postupno dodan u klorosulfonsku kiselinu (0,14 g, 1,2 mmol) i nastala otopina je ohlađena na 0°C, u atmosferi dušika. 2,3-dibromotiofen (0,24 g 0,8 mmol) je dodan uz miješanje, a nastala smjesa je grijana na 50°C tijekom 1 sata. Ledeno hladna voda je dodana u reakcijsku smjesu i zatim je smjesa ekstrahirana sa etil acetatom (20 ml). Organski sloj je koncentriran i ponovno otopljen u acetonu (5 ml). Amonij-hidroksid (5 ml, koncentrirani) je dodan te je dobivena smjesa miješana 30 min na sobnoj temperaturi. Dodani su slana otopina (10 ml) i etil acetat (20 ml), organski sloj je odvojen, a vodeni sloj je jednom ekstrahiran sa etil acetatom (10 ml). Kombinirani organski slojevi su osušeni preko natrij sulfata, koncentrirani uz podtlak i zatim kromatografirani na silika gelu (0,5% metil alkohol u metilen kloridu) pri čemu je dobiven spoj iz naslova (58% iskorištenja) u obliku smeđe krutine. ES(-)MS m/z 318, (M-H)⁻ u skladu sa 2 Br.

PRIPRAVA 8

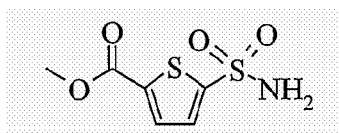
5-(cijano)tiofen-2-sulfonamid



- 20 Smjesa 5-bromotiofen-2-sulfonamida (0,50 g, 2,1 mmol), cink cijanida (0,25 g, 2,1 mmol), tetrakis(trifenilfosfin) paladija(0) (0,072 g, 0,06 mmol) u dimetilformamidu (5 ml, bezvodni) je podvrgnuta mikrovalnom zračenju (u atmosferi dušika, 160°C) tijekom 15 min. Tankoslojna kromatografija (5% metil alkohol u metilen kloridu) pokazuje da reakcija nije kompletna. U reakcijsku smjesu opet su dodani tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0) (0,24 g, 0,2 mmol) i dimetilformamid (10 ml) te je smjesa podvrgnuta mikrovalnom zračenju (u atmosferi dušika, 160°C) 37 min. U reakcijsku smjesu je dodano 10 ml vode i 20 ml etil acetata. Organska faza je odvojena, a vodena faza je ekstrahirana sa 20 ml etil acetata. Kombinirani organski slojevi su osušeni preko natrij sulfata, koncentrirani uz podtlak, i zatim kromatografirani na silika gelu (0,5% metil alkohol u metilen kloridu) pri čemu je dobiven spoj iz naslova u obliku bijele krutine (0,22 g, 57% iskorištenja). ES(-)MS m/z 187, (M-H)⁻.

PRIPRAVA 9

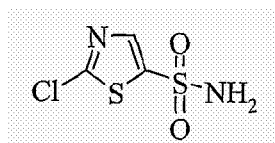
5- (metoksikarbonil) tiofen-2-sulfonamid



- 35 Smjesa 5-bromotiofen-2-sulfonamida (0,50 g, 2,1 mmol), trietil amina (1 ml), metanola (1 ml), paladij acetata (0,046 g, 2,1 mmol) i 1,3-bis(difenilfosfino)propana (0,085 g, 2,1 mmol) (dodani navedenim redoslijedom) u dimetilformamidu (5 ml, bezvodni) je zasićena sa plinom ugljik monoksidom na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je zagrijana na 100°C i miješana preko noći u atmosferi ugljik monoksida. U reakcijsku smjesu je dodano 10 ml slane otopine i 10 ml etil acetata. Organska faza je odvojena, a vodeni sloj ekstrahiran sa 10 ml etil acetata. Kombinirani organski slojevi su osušeni preko natrij sulfata, koncentrirani uz podtlak i zatim kromatografirani na silika gelu (0-1% metil alkohol u metilen kloridu) pri čemu je dobiven spoj iz naslova u obliku žute krutine (0,15 g, 34% iskorištenja). ES(-)MS m/z 220, (M-H)⁻

PRIPRAVA 10

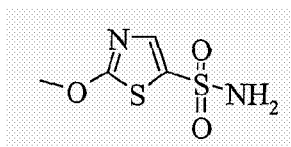
2-klorotiazol-5-sulfonamid



- 45 Postupak sličan pripravi 4, s izuzetkom uporabe 2-klorotiazola.

PRIPRAVA 11

2-metoksitiazol-5-sulfonamid

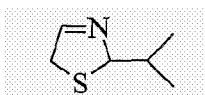


Postupak sličan pripravi 1, s izuzetkom uporabe 2-metoksi-tiazola.

5

PRIPRAVA 12

2-izopropil-2, 5-dihidrotiazol

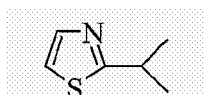


Otopina 1,4-ditian-2,5-diola (20g, 131 mmol) je suspendirana u Et₂O (80 ml) u tikvici sa okruglim dnom koja je opremljena s kondenzatorom i plinskom cijevi. Dodani su izobutiraldehid (40 ml) i Na₂SO₄ (12g), a amonijak je uplinjavan kroz reakcijsku smjesu 20 min na sobnoj temperaturi i 10 min uz reflux. Reakcija je zatim ohlađena na sobnu temperaturu, Na₂SO₄ filtriran, a otapalo destilirano pri atmosferskom tlaku. Ostatak je destilirano Vigreux kolonom na 130°C i 177,8 mm/Hg dajući spoj iz naslova (13,4 g, 40%). ES(+)MS *m/z* 130, (M+H)⁺.

15

PRIPRAVA 13

2-izopropiltiazol

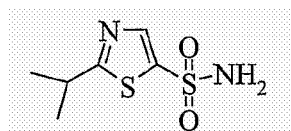


Otopina 2-izopropil-2,5-dihidrotiazola (12,4 g, 95,9 mmol) u benzenu (125 ml) je dodana u otopinu p-kloranila (23,6 g, 95,6 mmol). Reakcijska smjesa je refluxirana 2 sata i ohlađena na sobnu temperaturu. Otopina 2 M NaOH (200 ml) je dodana u reakciju i reakcija je miješana 5 min, a nakon toga ulivena u lijevak za odijeljivanje. Organski sloj je odvojen i ispran sa 2 M NaOH (200 ml) i H₂O (2 x 100 ml). Vodeni sloj je ponovno ekstrahiran sa benzenom i organski slojevi su spojeni. Destilacijom pri atmosferskom tlaku je uklonjen benzen pri čemu je ostao uljni ostatak koji je destilirano Vigreux kolonom na 110°C i 203,2 mm/Hg dajući spoj iz naslova (6,13 g, 48%) kao bezbojno ulje. ES(+)MS *m/z* 128, (M+H)⁺.

25

PRIPRAVA 14

2-izopropiltiazol-5-sulfonamid



30

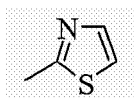
U otopinu 2-izopropiltiazola (2 g, 15,7 mmol) u Et₂O (75 ml) na -78°C dodavan je *n*-BuLi (12,8 ml od 1,6 M u heksanu, 20,4 mmol) kap po kap (dok ne nastane ružičasti talog). Nakon 40 min, reakcijska smjesa je grijana na 0°C tijekom 10 min, a zatim je ponovno ohlađena na -78°C. Sumpor dioksid je uplinjavan na površinu reakcijske smjese tijekom 5 min. Reakcijska smjesa je zagrijana na sobnu temperaturu i miješana daljnjih 2,5 sata. Reakcija je ohlađena na 0°C, dodan je N-klorosukcinimid (4,20 g, 32,4 mmol) i reakcija miješana 1,5 sat. Reakcijska smjesa je filtrirana i talog ispran sa Et₂O. Filtrat je koncentriran pod vakuumom, pri čemu nastaje sirovi sulfonil klorid koji je otopljen u acetonu (20 ml) i dodan u miješanu otopinu koncentriranog NH₄OH (20 ml) u acetonu (50 ml) na 0°C. Reakcijska smjesa je miješana 5 min i podijeljena između EtOAc i H₂O. Vodeni sloj je odvojen i ekstrahiran sa EtOAc (2x). Organska faza je spojena, osušena (MgSO₄), filtrirana i evaporirana pod smanjenim tlakom. Sirovi produkt je rekristaliziran iz CH₂Cl₂/aceton/heksan/ dajući spoj iz naslova (1,89 g, 58%). ES(+)MS *m/z* 207, (M+H)⁺.

35

40

PRIPRAVA 15

2-metiltiazol



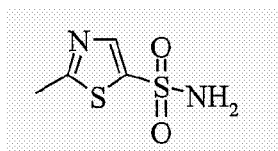
45

U miješanu otopinu 2-bromotiazola (5,0 g, 30,5 mmol) u Et₂O (60 ml) na -78°C u atmosferi dušika u kapljicama je dodavan *n*-BuLi (14,6 ml od 1,6 M u heksanu, 36,6 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 40 min, a zatim je kap po kap dodan dimetil sulfat (4,75 ml, 50,3 mmol) i reakcijska smjesa je zagrijana na -10°C (stavljanjem u hladnjak) i ostavljena preko noći. Reakcija je zagrijana na 0°C i oprezno zaustavljena sa 2 M HCl (40 ml). Organski sloj je odvojen i ekstrahiran sa 2 M HCl (2x). Kiseli ekstrakti su spojeni i jako zaluženi sa 2 M NaOH te ekstrahirani sa Et₂O (4x). Spojeni organski ekstrakti su osušeni iznad KOH te je otapalo destilirano pri atmosferskom tlaku, a zatim je i spoj iz naslova destilirano pri 128-130°C (1,5 g, 49%).

ES(+)-MS *m/z* 100, (M+H)⁺,

PRIPRAVA 16

2-metiltiazol-5-sulfonamid

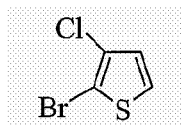


U miješanu otopinu *n*-BuLi (12,1 ml od 1,6 M u heksanu, 19,4 mmol) u Et₂O (70 ml) na -78°C u atmosferi dušika dodavana je kap po kap otopina 2-metil-tiazola (1,48 g, 14,9 mmol) u Et₂O (70 ml). Reakcijska smjesa je miješana 40 min na -78°C i nakon toga zatim zagrijana na -20°C. Sumpor dioksid je uplinjavan kroz otopinu tijekom 5 min, a nakon toga je reakcija ostavljena preko noći da se zagrije na sobnu temperaturu. Dodan je N-klorosukcinimid (3,99 g, 29,9 mmol) te je reakcijska smjesa ostavljena da se miješa 1 sat. Reakcija je filtrirana i filtrat je koncentriran pod vakuumom da osigura sirovi produkt. Sirovi produkt je otopljen u acetonu (30 ml) te je dodan koncentrirani NH₄OH (20 ml) i smjesa miješana 15 min. Reakcijska smjesa je podijeljena između EtOAc i H₂O. Vodeni sloj je ekstrahiran sa EtOAc (2x), organski slojevi su spojeni, osušeni (MgSO₄), filtrirani i koncentrirani pod vakuumom. *Flash* kromatografijom na silika gelu ispiranjem sa gradijentom heksan:EtOAc (1:1) dobije se spoj iz naslova (282 mg, 11%) u obliku tamne krutine.

ES(-)-MS *m/z* 177, [M-H]⁻.

PRIPRAVA 17

2-bromo-3-klorotiofen

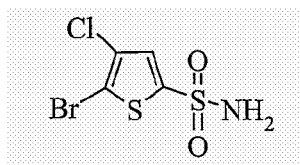


Otopini 3-klorotiofena (5,0 g, 42 mmol) u smjesi CHCl₃ (50 ml) i AcOH (50 ml) dodan je N-bromosukcinimid (8,3 g, 46 mmol). Otopina je grijana na 50°C. Nakon 1,5 sat, reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu. Slana otopina (100 ml) i Et₂O (200 ml) su dodani u reakcijsku smjesu i vodeni sloj je ekstrahiran sa Et₂O (100 ml). Spojeni organski ekstrakti su isprani sa zasićenom NaHCO₃ te nakon toga osušeni (Na₂SO₄), filtrirani i koncentrirani uz podtlak kako bi se dobio spoj iz naslova (5,4 g, 65%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 6,94 (d, *J* = 5, 8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 5, 8 Hz, 1H)

PRIPRAVA 18

5-bromo-4-klorotiofen-2-sulfonamid

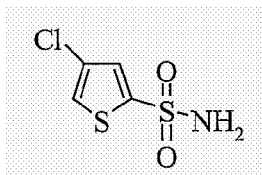


Fosfor pentakloridu (4,6 g, 22,2 mmol) je dodana klorosulfonska kiselina (2,2 ml, 33,3 mmol) u atmosferi dušika. Otopina je ohlađena na 0°C i dodan je 2-bromo-3-klorotiofen (1,0 g, 5,0 mmol). Smjesa je grijana na 50°C tijekom 1 sata. Reakcija je ohlađena i nakon toga zaustavljena sa ledom/vodom te je otopina ekstrahirana sa CH₂Cl₂ (200 ml) nakon čega je CH₂Cl₂ uklonjen pod smanjenim tlakom. Ostatak je otopljen u acetonu (30 ml) i dodan u otopinu 29% NH₄OH (40 ml) u acetonu (100 ml) na 0°C. Reakcijska smjesa je miješana 0,5 sati a zatim je aceton uklonjen pod smanjenim tlakom. Ostatak je ekstrahirano sa EtOAc (200 ml). Organski sloj je ispran sa slanom otopinom i nakon toga osušen (Na₂SO₄), filtriran i koncentriran uz podtlak, kako bi se dobio spoj iz naslova (8,1g, >100%), koji se rabi bez daljnjeg pročišćavanja.

ES(-)-MS *m/z* 274, [M-H]⁻ u skladu sa 1 Br i 1 Cl.

PRIPRAVA 19

4-klorotiofen-2-sulfonamid

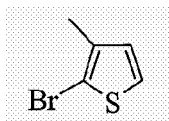


5 U miješanu otopinu 5-bromo-4-klorotiofen-2-sulfonamida (2,4 g 8,7 mmol) u AcOH (20 ml) je dodan cinkov prah (1,7 g, 26,0 mmol). Reakcijska smjesa je grijana na 120°C tijekom 6 sati. Nakon 6 h, smjesa je filtrirana i neutralizirana s 1 M NaOH. Vodeni sloj je ekstrahiran sa EtOAc (2 x 100 ml). Spojeni organski ekstrakti su osušeni (Na₂SO₄), filtrirani i koncentrirani uz podtlak. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, ispiranjem sa CH₂Cl₂ kako bi se dobio spoj iz naslova (0,88 g 52%).

10 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H)

PRIPRAVA 20

2-bromo-3-metiltiofen

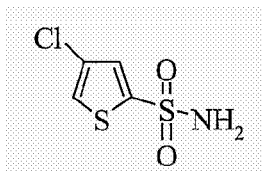


15 3-metiltiofen (5,0 g, 50,9 mmol) je otopljen u otopini CHCl₃ (50 ml) i AcOH (50 ml). N-bromosukcinimid (9,5 g, 53,5 mmol) je dodan u otopinu te je smjesa grijana na 50°C. Nakon 1,5 sati, reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu. U reakcijsku smjesu su dodani slana otopina (100 ml) i Et₂O (200 ml). Organski sloj je odvojen i ispran sa 1 M NaOH i slanom otopinom i nakon toga osušen (Na₂SO₄), filtriran i koncentriran uz podtlak kako bi se dobio spoj iz naslova (6,4 g, 71%) u obliku prozirnog ulja.

20 ¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 2,14 (s, 3H), 6,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H)

PRIPRAVA 21

5-bromo-4-metiltiofen-2-sulfonamid

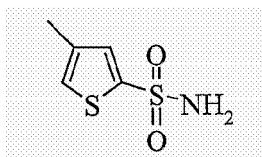


25 U fosfor pentaklorid (6,5 g, 31 mmol) dodana je klorsulfonska kiselina (3,1 ml, 46,4 mmol). Smjesa je ohlađena na 0°C te je dodan 2-bromo-3-metiltiofen (5,4 g, 31 mmol). Reakcijska smjesa je grijana na 50°C tijekom 1 h. Reakcija je ohlađena/zaustavljena sa ledom/vodom i otopina je ekstrahirana sa CH₂Cl₂ (200 ml). Organski sloj je ispran sa slanom vodom, osušen (Na₂SO₄), filtriran i koncentriran uz podtlak. Ostatak je otopljen u acetonu (20 ml) i dodan otopini 29% NaOH₄ (54 ml) u acetonu (250 ml). Reakcijska smjesa je miješana 0,5 sati, a zatim je aceton uklonjen pod sniženim tlakom. Ostatak je ekstrahiran sa EtOAc (2 x 100 ml). Kombinirani organski ekstrakti isprani su sa slanom otopinom, osušeni (Na₂SO₄), filtrirani i koncentrirani uz podtlak. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, eluiran sa CH₂Cl₂ da se dobije spoj iz naslova (5,3g, 58%).

35 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,20 (s, 3H), 7,32 (s, 1H)

PRIPRAVA 22

4-metiltiofen-2-sulfonamid



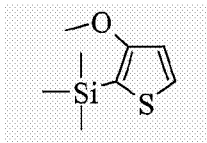
40 U miješanu otopinu 5-bromo-4-metiltiofen-2-sulfonamida (3,1 g 12,1 mmol) u AcOH (30 ml) je dodan cinkov prah (2,4 g, 36,2 mmol). Reakcijska smjesa je grijana uz refluks 8 sati. Nakon 8 sati, reakcijska smjesa je ohlađena i filtrirana. Filtrat je neutraliziran sa 1 M NaOH. Vodeni sloj je ekstrahiran sa EtOAc (300 ml). Organski dio je osušen (NaSO₄), filtriran i koncentriran uz podtlak. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, eluiran sa CH₂Cl₂ da se dobije spoj iz naslova (0,90 g, 43%).

45

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2,26 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,41 (s, 1H)

PRIPRAVA 23

2-trimetilsilil-3-metoksitiofen



5

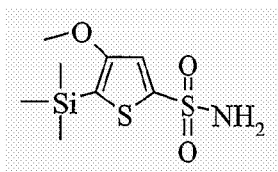
Otopina *n*-BuLi (19,7 ml od 1,6 M u heksanu, 31,5 mmol) dodana je kap po kap u otopinu 3-metoksitiofena (3,0 g, 26,3 mmol) u bezvodnom Et_2O (20 ml) u atmosferi dušika na -70°C . Smjesa je miješana 2 h na -70°C . Klorotrimetilsilan (4,5 ml, 35,4 mmol) je polagano dodavan u otopinu. Smjesa je zagrijana na sobnu temperaturu i miješana 3 h. Reakcija je zaustavljena sa vodom (50 ml) i heksanom (100ml). Vodena faza je ekstrahirana sa heksanom (50 ml). Spojeni organski ekstrakti su osušeni (Na_2SO_4), filtrirani i koncentrirani. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu i eluiran sa heksanom kako bi se dobio spoj iz naslova (4,0 g, 82%) kao bezbojna tekućina.

10

^1H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 0,29 (s, 9H), 3,81 (s, 3H), 6,92 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H)

PRIPRAVA 24

5-trimetilsilil-4-metoksitiofen-2-sulfonamid



20

Otopina *n*-BuLi (11,8 ml od 2,5 M u heksanu, 29,4 mmol) je dodavana kap po kap u otopinu 2-trimetilsilil-3-metoksitiofena (2,19 g, 11,8 mmol) u bezvodnom THF (40 ml) u atmosferi dušika pri -70°C . Otopina je miješana na -70°C tijekom 4 sata, a zatim je sumpor dioksid uplinjavan kroz otopinu 5 minuta. Nakon miješanja 2,5 sata, u suspenziju je dodan N-klorosukcinimid (3,15 g, 23,6 mmol). Smjesa je zagrijana na sobnu temperaturu i miješana 1 sat, nakon čega je reakcijska smjesa filtrirana i krutina je isprana sa CH_2Cl_2 . Filtrat je koncentriran, a ostatak je otopljen u CH_2Cl_2 (200 ml). Organski sloj je ispran sa slanom otopinom, zatim osušen (Na_2SO_4), filtriran i koncentriran. Ostatak je otopljen u acetonu (20 ml) i dodan u otopinu 29% NH_4OH (20 ml) u acetonu (30 ml) pri 0°C . Smjesa je miješana pri 0°C tijekom 30 minuta, zatim je aceton uklonjen pod smanjenim tlakom i ostatak je ekstrahiran sa EtOAc (2x100 ml). Organski ekstrakti su isprani sa slanom otopinom, zatim osušeni (Na_2SO_4), filtriran i koncentriran. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, ispran sa heksanom:EtOAc (3:1) da se dobije spoj iz naslova (0,77 g, 25%).

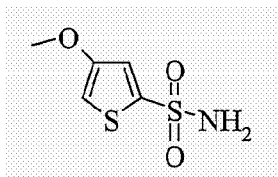
25

^1H NMR 300 MHz (CD_3OD) δ 0,29 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 7,49 (s, 1H)

30

PRIPRAVA 25

4-metoksitiofen-2-sulfonamid



35

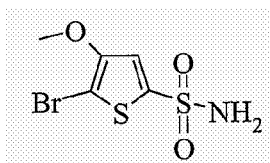
U otopinu 5-trimetilsilil-4-metoksitiofen-2-sulfonamid (770 mg, 2,90 mmol) u THF (10 ml) dodana je otopina tetra-butilamonij fluorida (17,4 ml od 1 M u THF, 17,4 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 2 sata. THF je uklonjen pod smanjenim tlakom. Ostatak je otopljen u EtOAc (200 ml). Organski sloj je ispran sa slanom otopinom, zatim osušen (Na_2SO_4), filtriran i koncentriran uz podtlak. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, ispran sa heksanom:EtOAc (3:1) da se dobije spoj iz naslova (480 mg, 86%).

40

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3,81 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,22 (s, 1H)

PRIPRAVA 26

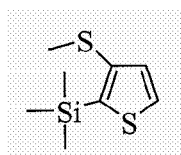
5-bromo-4-metoksitiofen-2-sulfonamid



- 5 Otopini 4-metoksitiofen-2-sulfonamida (240 mg, 1,24 mmol) u CH₂Cl₂ (40 ml) dodan je N-bromosukcinimid (287 mg, 1,61 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C tijekom 7 sati. Nakon 7 sati reakcijska smjesa je razrijeđena sa CH₂Cl₂ (150 ml). Organski sloj je ispran sa slanom otopinom, zatim osušen (Na₂SO₄), filtriran i koncentriran uz podtlak. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, ispran sa heksanom:EtOAc (2:1) da se dobije spoj iz naslova (277 mg, 82%).
- 10 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3,30 (s, 3H), 7,40 (s, 1H)

PRIPRAVA 27

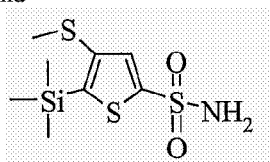
2-trimetilsilil-3-metilsulfaniltiofen



- 15 Otopina *n*-BuLi (5,3 ml od 1,6 M u heksanu, 8,5 mmol) je dodavana kap po kap u otopinu 3-metilsulfaniltiofena (1,0 g, 7,7 mmol) u bezvodnom Et₂O (8 ml) u atmosferi dušika pri -70°C tijekom 2 sata. U reakcijsku smjesu polagano je dodan klortiometsilan (1,5 ml). Smjesa je ugrijana na sobnu temperaturu i miješana 3 sata. Reakcija je zaustavljena sa vodom (50 ml) i Et₂O (50 ml). Vodeni sloj je ekstrahiran sa Et₂O (50 ml). Spojeni organski ekstrakti su osušeni (Na₂SO₄), filtrirani i koncentrirani. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu i ispran sa heksanom da se dobije spoj iz naslova (0,75 g, 48%) kao bezbojna tekućina..
- 20 ¹H NMR 300 MHz (CD₃OD) δ 0,38 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 7,17 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H)

PRIPRAVA 28

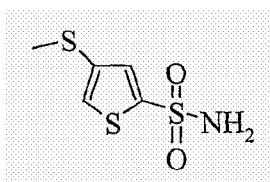
(5-trimetilsilil-4-metilsulfaniltiofen-2-sulfonamid



- 25 Otopina *n*-BuLi (7,4 ml od 2,5 M u heksanu, 18,4 mmol) je dodavana kap po kap u otopinu 2-trimetilsilil-3-metilsulfaniltiofen (1,5g, 7,4 mmol) u bezvodnom THF (25 ml) u atmosferi dušika pri -70°C. Reakcijska smjesa je miješana na -70°C tijekom 4 sata. Sumpor dioksid je upljinjavan kroz otopinu 5 minuta na -70°C. Nakon 2,5 sata suspenziji je dodan N-klorosukcinimid (1,98 g, 14,8 mmol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 1 sat. Reakcijska smjesa je filtrirana i krutina isprana sa CH₂Cl₂. Filtrat je koncentriran i ostatak je otopljen u CH₂Cl₂ (200 ml). Organski sloj je ispran sa slanom otopinom, zatim osušen (Na₂SO₄), filtriran i koncentriran. Ostatak je otopljen u acetonu (20 ml) i dodan 29% otopini NH₄OH (13 ml) u acetonu (30 ml) pri 0°C. Smjesa je miješana na 0°C tijekom 30 minuta. Aceton je uklonjen pod smanjenim tlakom, a ostatak je ekstrahiran sa EtOAc (2 x 100 ml). Organski ekstrakti su isprani sa slanom otopinom, zatim osušeni (Na₂SO₄), filtrirani i koncentrirani. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, ispran sa heksanom:EtOAc (3:1) da se dobije spoj iz naslova (0,65 g, 34%).
- 30 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,39 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 7,65 (s, 1H)
- 35

PRIPRAVA 29

4-metilsulfaniltiofen-2-sulfonamid

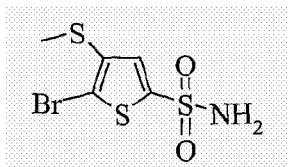


Otopini 5-trimetilsilil-4-metilsulfaniltiofen-2-sulfonamida (660 mg, 2,34 mmol) u THF (10 ml) dodana je otopina tetra-butilamonij fluorida (14,0 ml od 1 M u THF, 14,0 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 3 sata. THF je uklonjen pod smanjenim tlakom i ostatak je otopljen u EtOAc (200 ml). Organski sloj je ispran sa slanom otopinom, a zatim osušen (Na₂SO₄), filtriran i koncentriran uz podtlak. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, ispran sa heksanom:EtOAc (2:1) da se dobije spoj iz naslova (400 mg, 82%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,49 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,47 (s, 1H)

PRIPRAVA 30

5-bromo-4-metilsulfaniltiofen-2-sulfonamid



Otopini 4-metilsulfaniltiofen-2-sulfonamida (210 mg, 1,00 mmol) u CHCl₃ (10 ml) i AcOH (10 ml) dodan je N-bromosukcinimid (231 mg, 1,30 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 7 sati. Nakon 7 sati, reakcijska smjesa je neutralizirana sa 1 M NaOH i otopina je ekstrahirana sa EtOAc (200 ml). Organski sloj je ispran sa slanom otopinom, a zatim osušen (Na₂SO₄), filtriran i koncentriran uz podtlak. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, ispran sa heksanom:EtOAc (3:1) da se dobije spoj iz naslova (200 mg, 70%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,49 (s, 3H), 7,45 (s, 1H)

PRIPRAVA 31

2,4-dibromobenzonitril

Bakar cijanid (2,32 g, 25,9 mmol) je dodavan u miješanu otopinu bezvodnog dimetilsulfoksida (50 ml) na 60°C, do stvaranja prozirne otopine, nakon čega slijedi dodavanje tert-butilnitrila (7,1 ml, 59,7 mmol) odjednom. Otopina 2,4-dibromanilina 21 (5,0 g, 19,9 mmol) u bezvodnom dimetilsulfoksidu (30 ml) je kap po kap, kroz kanilu, dodana u smjesu. Nakon završetka dodavanja, reakcijska smjesa je miješana 1 sat. Nakon hlađenja na 45°C, smjesa je postupno tretirana sa 5 N klorovodičnom kiselinom (50 ml). Nakon pet minuta, reakcijska smjesa je ohlađena na okolnu temperaturu prije ekstrahiranja sa etil acetatom/heksanom (1:1; 2 x 300 ml). Spojeni organski slojevi su isprani sa vodom (100 ml) i slanom otopinom (100 ml), osušeni, koncentrirani uz podtlak, a zatim kromatografirani na silika gelu, (0-5% etil acetata u heksanu) da se dobije spoj iz naslova (1,61 g, 31% iskorištenja). FD(+)MS *m/z* 259, (M⁺) u skladu sa 2 Br.

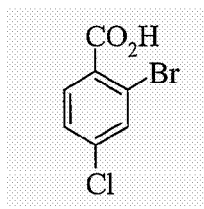
PRIPRAVA 32

2,4-dibromobenzojeva kiselina

Miješana suspenzija 2,4-dibrombenzonitrila (1,57 g, 6,0 mmol) u sumpornoj kiselini (6 M, 150 ml) je 3 dana grijana uz reflux. Reakcijska smjesa je ohlađena na okolnu temperaturu, prije ekstrahiranja sa etil acetatom (2 x 75 ml). Spojeni organski slojevi su isprani sa vodom (100 ml) i slanom otopinom (50 ml), osušeni, koncentrirani, a zatim kromatografirani na silika gelu, (octena kiselina/metilni alkohol/kloroform, 0,1:0,5:99,4) da se dobije spoj iz naslova (0,81 g, 48% iskorištenja). T.t. 171-172°C; ES(-)MS *m/z* 277, (M-H)⁻ u skladu sa 2 Br.

PRIPRAVA 33

2-bromo-4-klorobenzojeva kiselina

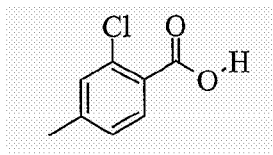


Vodenoj otopini natrij nitrata (2,21 g) u vodi (15 ml), uz miješanje je, kap po kap, dodavana ledeno hladna smjesa 2-amino-4-klorobenzojeve kiseline (5,00 g, 29,1 mmol) i 48% bromovodične kiseline (150 ml) u vodi (150 ml). Dobivena smjesa je miješana 2 sata na 0°C. Zatim je, kap po kap, tretirana sa vodenom otopinom bakar bromida (7,81 g) u vodi (20 ml). Po završetku dodavanja, reakcijska smjesa je ostavljena da se zagrije na okolnu temperaturu, na kojoj je miješana preko noći. Nakon ekstrakcije sa etil acetatom/heksanom (3:1, 2 x 400 ml), spojeni organski slojevi su isprani sa slanom otopinom (200 ml), osušeni, koncentrirani i kromatografirani na silika gelu (1% metilni alkohol i 0,5%

octena kiselina u kloroformu) da se dobije spoj iz naslova (4,04 g, 59% iskorištenja). T.t. 154-155°C; ES(-)MS m/z 233, (M-H)⁻ u skladu sa 1 Br i 1 Cl.

PRIPRAVA 34

5 2-kloro-4-metilbenzojeva kiselina



4-bromo-3-klorotoluenu (4,97 g, 24,2 mmol) u dimetilformamidu (25 ml) je dodan paladij acetat (0,54 g, 2,42 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propan (0,998 g, 2,42 mmol) i trietilamin (12,5 ml). Reakcijska posuda je ispražnjena i tri puta pročišćena sa plinom ugljičnim monoksidom. Balon ispunjen plinom ugljičnim monoksidom se koristi da održi atmosferu ugljičnog monoksida. Reakcijska smjesa je grijana na 80°C tijekom 8 sati. Smjesa je isprana sa vodom i ekstrahirana sa heksanom (2 x 50 ml). Spojeni organski slojevi su osušeni preko natrij sulfata, filtrirani, koncentrirani i kromatografirani sa 0-3% etil acetata u heksanu. 1,24 g (28%) metil 2-kloro-4-metilbenzoat je izoliran kao bezbojno ulje.

15 ES(+)-MS m/z 184, (M+H)⁺ u skladu sa 1 Cl.

U metil 2-kloro-4-metilbenzoat (1,00 g, 5,42 mmol) u tetrahidrofuranu (10 ml), metilnom alkoholu (5 ml) i vodi (2,5 ml) dodan je 2 N litij hidroksid (8,12 ml, 16,2 mmol). Reakcijska smjesa je grijana na 50°C tijekom 2,5 sata, ohladena na sobnu temperaturu, a zatim zaustavljena sa 5N klorovodičnom kiselinom (3,24 ml). Smjesa je koncentrirana uklađanjem tetrahidrofurana i metilnog alkohola. Nastali bijeli talog je filtriran. Nakon sušenja izolirano je 0,922 g (100%) 2-kloro-4-metilbenzojeve kiseline. ES(-)MS m/z 169, (M-H)⁻ u skladu sa 1 Cl.

PRIPRAVA 35

4,4,4-trifluoro-3-metoksi-but-2-enoična kiselina etilni ester

25

U otopinu etil 4,4,4-trifluoroacetoacetata (12 ml, 82 mmol) u DMF (80 ml) je dodan cezij karbonat (26,4 g, 82 mmol). Reakcijska smjesa je zagrijana na 70°C. Zatim je otopina metil *p*-toluensulfonata (13,5 ml, 90 mmol) u DMF (30 ml) dodavana kap po kap tijekom 30 min te je reakcijska smjesa miješanja daljnjih 1 sat. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, reakcijska smjesa je razrijeđena sa vodom (150 ml) i ekstrahirana sa Et₂O (2 x 150 ml). Organski ekstrakti su spojeni i isprani sa vodom i slanom otopinom, zatim osušeni (Na₂SO₄), filtrirani i koncentrirani kako bi se dobio spoj iz naslova (9,0 g, 56%) u obliku ulja, koji se rabi bez daljnjeg pročišćavanja.

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,75 (s, 1H)

PRIPRAVA 36

35 3-hidroksi-5-trifluorometil-tiofen-2-karboksilna kiselina metilni ester

Otopina 4,4,4-trifluoro-3-metoksi-but-2-enoična kiselina etilnog estera (9,6 g, 48,5 mmol) i metil tioglikolata (4,3 ml, 48,5 mmol) u MeOH (75 ml) je ohladena na 5°C. Nakon toga je tijekom 30 minuta dodavana otopina KOH (3,3 g, 58,2 mmol) u MeOH (75 ml). Reakcijska smjesa je preko noći miješana na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je preliveno preko miješane smjese leda (75 g), H₂O (75 ml) i koncentrirane H₂SO₄ (4,5 ml). Smjesa je ekstrahirana sa EtOAc (2 x 250 ml). Spojeni ekstrakti su isprani sa zasićenim NaHCO₃. Isprani dijelovi su ponovno ekstrahirani s EtOAc. Spojeni organski ekstrakti su isprani sa vodom i slanom otopinom, zatim osušeni (Na₂SO₄), filtrirani i koncentrirani kako bi se dobio spoj iz naslova (10,0 g, 91%) u obliku smeđeg ulja koje se rabi bez daljnjeg pročišćavanja.

45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,92 (s, 3H), 7,06 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H)

PRIPRAVA 37

3-hidroksi-5-trifluorometil-tiofen-2-karboksilna kiselina

50 U miješanu otopinu NaOH (8,0 g, 200 ml) u vodi (25 ml), dodana je otopina 3-hidroksi-5-trifluorometil-tiofen-2-karboksilna kiselina metilnog estera (11,4 g, 50 mmol) u MeOH (25 ml). Reakcijska smjesa je grijana uz refluks tijekom 3 sata i zatim ohladena na sobnu temperaturu. Reakcijska smjesa je koncentrirana na oko pola volumena i ohladena na 5°C. Zakiseljavanjem na pH 1 sa koncentriranom HCl (17 ml) dobiva se suspenzija. Nakon miješanja suspenzije tijekom 30 minuta na 5°C, krutine su sakupljene filtriranjem, isprane sa H₂O i osušene pod vakuumom kako bi se dobio spoj iz naslova (8,5 g, 79%) u obliku bijele krutine koja se koristi bez daljnjeg pročišćavanja.

55

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (s, 1H), 11,7 (br s, 2H)

PRIPRAVA 38

5-trifluorometil-tiofen-3-ol

3-hidroksi-5-trifluorometil-tiofen-2-karboksilna kiselina (8,0 g, 37,8 mmol) je stavljena u tikvicu i grijana na 105°C u atmosferi argona. Grijanje se nastavilo tijekom 2 sata do potpune dekarboksilacije. Nakon hlađenja dobiven je spoj iz naslova u obliku smeđeg ulja koje se rabi bez daljnjeg pročišćavanja.

¹H NMR (300 MHz, CDC1₃) enol (glavni) δ 5,01 (br s, 1H), 6,52 (d, *J* = 1,7 Hz), 7,06 (m, 1H)

¹H NMR (300 MHz, CDC13) keton (sporedni) δ 3,86 (s, 2H), 6,59 (br s, 1H)

PRIPRAVA 39

1-fenil-5-(5-trifluorometil-tiofen-3-iloksi)-1H-tetrazol

Otopina 5-trifluorometil-tiofen-3-ola u suhom acetonu (480 ml) koja sadrži 5-kloro-1-fenil-1*H*-tetrazol (2,1 g, 11,9 mmol) i K₂CO₃ (3,3 g, 23,8 mmol) je preko noći održavana na refluksu uz pažljivo uklanjanje vlage. Aceton je uklonjen pod smanjenim pritiskom, a ostatak je podijeljen između CH₂Cl₂ (500 ml) i vode (50 ml). Organski ekstrakti su isprani sa slanom otopinom, zatim osušeni (Na₂SO₄), filtrirani i koncentrirani. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, ispran sa EtOAc:heksanom (1:80) da se dobije spoj iz naslova (2,5 g, 68%) u obliku bijele krutine.

¹H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7,52-7,61 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H)

PRIPRAVE 40 i 413-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iloksi)-5-trifluorometil-tiofen-2-sulfonamid i 3-[1-(4-sulfamoil-fenil)-1*H*-tetrazol-5-iloksi]-5-trifluorometil-tiofen-2-sulfonamid

Otopina klorosulfonske kiseline (2 ml, 30 mmol) je stavljena u tikvicu te je u otopinu, u atmosferi dušika, dodan 1-fenil-5-(5-trifluorometil-tiofen-3-iloksi)-1*H*-tetrazol (100 mg, 0,30 mmol). Otopina je grijana na 100°C tijekom 2 sata. Otopina je ohlađena na 70°C te je dodan tionil klorid (0,1 ml, 0,33 mmol) i reakcija ponovno zagrijana na 100°C i miješana slijedećih 2 sata. Reakcijska smjesa je, kap po kap, izlivena na led te je otopina ekstrahirana sa CH₂Cl₂ (100 ml). Organski sloj je ispran sa slanom otopinom, zatim osušen (Na₂SO₄), filtriran i koncentriran. Ostatak je otopljen u acetonu (5 ml) i dodan u otopinu 29% NH₄OH (5 ml) i acetona (10 ml) pri 0°C. Smjesa je miješana na 0°C tijekom 30 minuta. Aceton je uklonjen pod smanjenim tlakom i ostatak je ekstrahiran sa EtOAc (2 x 50 ml). Organski ekstrakti su isprani sa slanom otopinom, zatim osušeni (Na₂SO₄), filtrirani i koncentrirani. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, ispran sa EtOAc:heksanom (1:3), kako bi se dobila smjesa spojeva iz naslova (91 mg, 65%) u obliku bijele krutine. U drugoj reakciji, komponente su razdvojene kromatografijom na silika gelu eluiranjem sa EtOAc:heksanom (1:5) i zasebno određene.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,57-7,67 (m, 4H), 7,89 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 4H)

PRIPRAVA 42

5-trifluorometil-tiofen-2-sulfonamid

Otopini 3-[1-(4-sulfamoil-fenil)-1*H*-tetrazol-5-iloksi]-5-trifluorometil-tiofen-2-sulfonamida (210 mg, 0,47 mmol) u benzenu (50 ml) je dodana H₂O (2 ml), EtOH (3 ml), mravlja kiselina (2 ml) i 10% paladija na ugljiku (350 mg). Smjesa je preko noći grijana na 80°C. Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i razrijeđena sa benzenom (50 ml). Reakcijska smjesa je filtrirana. Benzenski sloj je osušen (Na₂SO₄), filtriran i koncentriran. Sirovi produkt je kromatografiran na silika gelu, ispran sa EtOAc:heksanom (1:10) da se dobije spoj iz naslova (18 mg, 17%) kao bijela krutina.

Isti postupak se primjenjuje kod amida 3-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-iloksi)-5-trifluorometil-tiofen-2-sulfonske kiseline kako bi također nastao spoj iz naslova.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,56 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H)

ES(-)MS *m/z* 230, (M-H)⁻.

Opći postupak spajanja

U miješanu otopinu benzojeve kiseline (1,25 ekv.) u suhom diklormetanu (10 ml/mmol), dodan je jedan dio sulfonamida (1,0 ekv.) nakon čega je dodan EDC (1,25-1,5 ekv.) i konačno N,N-[dimetil]-4-aminopiridin (1,2 ekv.). Smjesa je snažno miješana u atmosferi dušika tijekom 16 sati i koncentrirana pod smanjenim pritiskom, a ostatak je podijeljen između etil acetata i vode. Organski sloj je ispran sa 1N klorovodičnom kiselinom (4 puta, 20 ml/mmol), zatim su spojenc vodene faze ekstrahirane sa etil acetatom (dva puta, 20 ml/mmol). Spojeni organski slojevi su konačno isprani sa vodom i zasićenom vodenom otopinom natrij klorida, osušeni preko natrij sulfata i koncentrirani pod smanjenim

tlakom. Po potrebi ili želji ostatak se može podvrgnuti kromatografiji na silika gelu, kromatografiji obrnutih faza ili kristalizaciji.

Spojevi u primjerima 1-53 su u osnovi pripremljeni kako je i opisano u općem postupku spajanja.

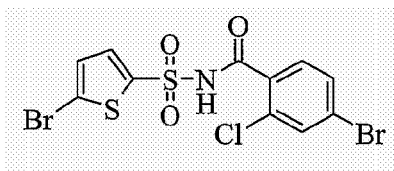
5

Primjer	Produkt	Podaci o masenim spektrima (<i>m/z</i>)
1.	N-[4-bromo-2-klorobenzoil]-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 412, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br i 2 Cl.
2.	N-[4-kloro-2-metilbenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 392, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br i 1 Cl.
3.	N-[4-bromo-2-klorobenzoil]-4-bromo-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 490, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Br i 2 Cl.
4.	N-[2,4-bis(trifluorometil)-benzoil]-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 436, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Cl.
5.	N-[2,4-bis(trifluorometil)-benzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 480, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br.
6.	N-[2,4-dimetilbenzoil]-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 328, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Cl.
7.	N-[2-kloro-4-metilbenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(+)MS <i>m/z</i> 394, (M+H) ⁺ u skladu s 1 Br i 1 Cl.
8.	N-[2-kloro-4-metilbenzoil]-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(+)MS <i>m/z</i> 350, (M+H) ⁺ u skladu s 2 Cl.
9.	N-[4-kloro-2-fluorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 396, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br i 1 Cl.
10.	N-[2-bromo-4-metilbenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 438, (M+H) ⁺ u skladu s 2 Br.
11.	N-[2-bromo-4-metilbenzoil]-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(+)MS <i>m/z</i> 394, (M+H) ⁺ u skladu s 1 Br i 1 Cl.
12.	N-[4-metil-2-trifluorometil-benzoil]-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 382, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Cl.
13.	N-[2,4-diklorobenzoil]-5-(metiltio)tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 380, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
14.	N-[4-kloro-2-metilbenzoil]-5-(metiltio)tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 360, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Cl.
15.	N-[4-metil-2-bromobenzoil]-5-(metiltio)tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 404, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br.
16.	N-[2,4-diklorobenzoil]-5-(metil)tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 348, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
17.	N-[2,4-diklorobenzoil]-5-(etil)tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 362, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
18.	N-[2,4-diklorobenzoil]-5-(etil)tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 376, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
19.	N-[2,4-diklorobenzoil]-5-metoksitiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 364, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
20.	N-[2,4-diklorobenzoil]-5-metoksimetil-tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 378, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
21.	N-[2-metil-4-bromobenzoil]-4-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 436, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Br.
22.	N-[2-metil-4-klorobenzoil]-4-klorotiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 349, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
23.	N-[2,4-diklorobenzoil]-2-klorotiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 369, (M-H) ⁻ u skladu s 3 Cl.
24.	N-[2,4-diklorobenzoil]-2-metoksitiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 365, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
25.	N-[2-metil-4-klorobenzoil]-2-metoksitiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 345, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Cl.
26.	N-[2,4-diklorobenzoil]-4,5-dibromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 490, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br 2 Cl.
27.	N-[4-bromo-2-metilbenzoil]-4,5-dibromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 514, (M-H) ⁻ u skladu s 3 Br.
28.	N-[4-kloro-2-metilbenzoil]-5-cijanotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 341, (M+H) ⁺ u skladu s 1 Cl.
29.	N-[4-kloro-2-metilbenzoil]-5-cijanotiofen-2-sulfonamid	ES(+)MS <i>m/z</i> 385, (M+H) ⁺ u skladu s 1 Br.
30.	N-[4-kloro-2-metilbenzoil]-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(+)MS <i>m/z</i> 350, (M+H) ⁺ u skladu s 2 Cl.
31.	N-[2-bromo-4-metilbenzoil]-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 392, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br i 1 Cl.
32.	N-[2,4-dibromobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 500, (M-H) ⁻ u skladu s 3 Br.
33.	N-[2-bromo-4-klorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 456, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Br i 1 Cl.
34.	N-[2-metil-4-bromobenzoil]-4-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 392, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br i 1 Cl.
35.	N-[2,4-diklorobenzoil]-4-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 368, (M-H) ⁻ u skladu s 3 Cl.
36.	N-[2,4-diklorobenzoil]-4-kloro-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 446, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br i 3 Cl.
37.	N-[2,4-diklorobenzoil]-4-metil-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 446, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br i 2 Cl.
38.	N-[2,4-diklorobenzoil]-4-metiltiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 446, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
39.	N-[2-metil-4-bromobenzoil]-4-metoksitiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 388, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Cl.
40.	N-[2,4-bis(trifluorometil)benzoil]-4-metiltiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 416, (M-H) ⁻ .
41.	N-[2,4-diklorobenzoil]-4-metoksitiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 364, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
42.	N-[2-metil-4-bromobenzoil]-4-metiltio-tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 404, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br.

43.	N-[2,4-diklorobenzoil]-4-metiltio-tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 380, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
44.	N-[2,4-bistrifluorometilbenzoil]-4-metoksitiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 432, (M-H) ⁻ .
45.	N-[2,4-bis(trifluorometi)benzoil]-4-metiltio-tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 432, (M-H) ⁻ .
46.	N-[2,4-diklorobenzoil]-4-metiltio-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 458, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br i 2 Cl.
47.	N-[2,4-diklorobenzoil]-4-metoksi-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 442, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br i 2 Cl.
48.	N-[2-metil-4-bromobenzoil]-4-metoksi-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 466, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Br.
49.	N-[2-metil-4-bromobenzoil]-4-metiltio-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 482, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Br.
50.	N-[2,4-diklorobenzoil]-2-isopropiltiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 377, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
51.	N-[2-metil-4-bromobenzoil]-2-isopropiltiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 401, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br.
52.	N-[2-metil-4-bromobenzoil]-2-metiltiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 373, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br.
53.	N-[2,4-dikloro-benzoil]-5-trifluorometiltiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 402, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.

PRIMJER 54

N-[4-bromo-2-klorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid



5

Reakcijska bočica od 8 ml napunjena je sa 4-bromo-2-klorobenzojevom kiselinom (0,39 mmol, 1,5 ekv.) i 2,0 ml diklormetana. Dodana je osnovna otopina (4,0 ml) koja sadrži 5-bromotiofen-2-sulfonamida (0,26 mmol, 1 ekv.) i N,N-[dimetil]-4-aminopiridin (48 mg, 0,39 mmol, 1,5 ekv.) u diklormetanu nakon čega je dodano 0,216 g karbodiimid polistiren rezinske smole (2,0 mmol/g, 0,52 mmol, 2,0 ekv., Novabiochem) te je bočica je zatvorena i mučkana. Nakon 72 sata dodano je 0,77 g sulfonirane polistirenske rezinske smole (MP-TsOH) (1,53 mmol/g, 1,17 mmol, Argonaut). Nakon oko 18 sati reakcijska smjesa je filtrirana i koncentrirana pod smanjenim tlakom. Ostatak i frakcije koje sadrže produkt su spojene i koncentrirane pod smanjenim tlakom te podvrgnute kromatografiji kako bi se dobio spoj iz naslova. ES(-)MS *m/z* 456, (M-H)⁻ u skladu s 2 Br i 1 Cl.

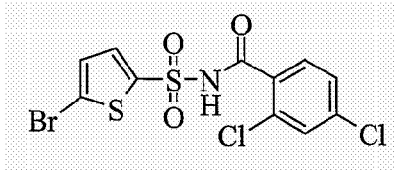
15

Spojevi u primjerima 55-62 su u osnovi pripremljeni kako je i opisano u Primjeru 54.

Primjer	Produkt	Podaci o masenim spektrima (<i>m/z</i>)
55.	N-[2,4-diklorobenzoil]-tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 334, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
56.	N-[2,4-diklorobenzoil]-5-(2-piridil)-tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 411, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
57.	N-[4-bromo-2-metilbenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 436, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Br.
58.	N-[2-kloro-4-nitrobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 423, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br i 1 Cl.
59.	N-[2,4-dimetilbenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 372, (M-H) ⁻ u skladu s 1 Br.
60.	N-[4-klor-2-metilbenzoil]-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 348, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.
61.	N-[2,4-diklorobenzoil]-5-klorotiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 368, (M-H) ⁻ u skladu s 3 Cl.
62.	N-[2,4-diklorobenzoil]-5-(feniltio)tiofen-2-sulfonamid	ES(-)MS <i>m/z</i> 368, (M-H) ⁻ u skladu s 2 Cl.

PRIMJER 63

20 N-[2,4-diklorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid

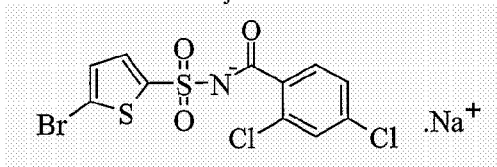


U reakcijsku smjesu diklorbenzojeve kiseline (28,4 g, 148,7 mmol), 5-bromo-2-sulfonamida (30,0 g, 123,9 mmol) i EtOAc (200,0 ml) na sobnoj temperaturi je dodana vruća otopina CDI (24,1 g, 148,7 mmol) u THF (100,0 ml) tijekom

13,0 min. Dodatni THF (50,0 ml) je dodan kao pomoćno sredstvo za ispiranje preostalog CDI u reakcijskoj boci. Prilikom dodavanja CDI otopine/guste smjese primijećeno je razvijanje plina. Ta pojava se može kontrolirati kroz brzinom dodavanja. Po završetku dodavanja CDI, svijetložuta otopina je miješana 10 minuta i nakon toga grijana uz refluks tijekom 90 minuta ili dok ne prestane razvijanje plina (reakcijski međuprodukt prati se sa GC i reakcija se smatra završenom kad se pik kiseline više ne primjećuje). Reakcija je tada ostavljena da uspostavi ravnotežu na 40°C nakon čega se odjednom dodaje čisti DBU (22,3 ml, 148,7 mm) (maksimalna temperatura koja se može postići na kraju dodavanja je 45°C) i miješa na sobnoj temperaturi preko noći zbog praktičnosti. Reakcija se prati sa HPLC te se smatra završenom kad početni sulfonamidni materijal nestane. Nakon toga se dodaje deionizirana voda (250,0 ml) i odvaja najgornji organski sloj. Vodeni sloj se ponovo ekstrahira sa EtOAc (50 ml). Spojeni organski slojevi su snažno isprani sa 1 N otopinom HCl (500 ml), osušeni sa bezvodnim MgSO₄, filtrirani te je talog ispran sa EtOAc (20 ml). Filtrat je zatim koncentriran pod smanjenim tlakom (temperatura vodene kupelji ~ 50°C) na 70,4 g guste otopine. Toj otopini je dodan heptan (200 ml) uz snažno miješanje do nastajanja bijelog precipitata unutar jednog sata. Talog je filtriran i talog ispran sa heptanom (25 ml). Talog je zatim osušen u kućnom vakuumu na 55°C tijekom 18 sati (45,4 g, 88,2% iskorištenja po masenom udjelu). ES(-)MS *m/z* 412, (M-H)⁻ u skladu sa 1 Br i 2 Cl.

PRIMJER 64

N-[2,4-diklorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid natrijeva sol



Otopini spojeva iz Primjera 63 (25,0 g, 60,2 mmol) i MTBE (208,0 ml) na sobnoj temperaturi odjednom je dodana otopina natrij metoksida (3,3 g, 60,2 mmol). Reakcija je nakon toga miješana 24 sata, nakon čega je dodan heptan (426,0 ml) te je zatim reakcija snažno miješana tijekom 60 minuta. Nastaje bijeli talog koji je zatim filtriran uz pozitivni tlak dušika te je talog naknadno ispran sa heptanom (150,0 ml). Talog je zatim djelomično osušen te sušen u kućnoj vakuumskoj peći na 100°C tijekom 18 sati (težina = 22,1 g, 84% masenog iskorištenja; ¹H NMR (DMSO d₆) 7,13-7,14 δ (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H)).

Svi ovi spojevi o kojima se govori su dostupni u oralnom obliku te se obično daju oralno što je i preferirani način davanja. Ipak, oralno davanje nije jedini način, kao niti jedini preferirani način. Na primjer transdermalno davanje je vrlo poželjno za pacijente koji su zaboravljivi kod uzimanja oralnih lijekova, dok intravenozno davanje može biti preferirano iz praktičnih razloga te da bi se izbjegle potencijalne komplikacije vezane uz oralno davanje lijeka. Spojevi iz Formule I mogu se također davati perkutanom, intramuskularnim, intranazalnim ili intrarektalnim putem ovisno o specifičnim okolnostima. Putevi davanja se mogu razlikovati na bilo koji način, no ograničeni su fizikalnim svojstvima lijekova, praktičnosti za pacijenta i njegovatelja te ostalim relevantnim okolnostima (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

Farmaceutski pripravci su napravljeni na način koji je dobro poznat u farmaceutskoj struci. Nosač ili ekscipijens može biti kruti, polukruti ili tekući materijal koji može poslužiti kao nosač ili sredstvo za aktivni sastojak. Pogodni nosači ili ekscipijensi su vrlo dobro poznati u struci. Farmaceutski pripravak može biti prilagođen za oralnu, inhalacijsku, parenteralnu ili lokalnu uporabu i mogu biti davani pacijentu u obliku tableta, kapsula, aerosola, inhalacija, supozitorija, otopina, suspenzija ili slično.

Spojevi ovog izuma mogu se davati oralno, kao na primjer sa inertnim diluansom ili u kapsulama ili komprimirani u tablete. U svrhu oralnog terapijskog davanja, spojevi mogu biti inkorporirani u ekscipijens i rabljeni u obliku tableta, pastila, kapsula, eliksira, suspenzija, sirupa, škrobnih kapsula, žvakaćih guma ili slično. Poželjno je da ovi pripravci sadrže najmanje 4% spoja ovog izuma kao aktivnog sastojka, što može varirati ovisno o pojedinom obliku te je prikladno je da bude između 4% i oko 70% jedinične težine. Količina spoja prisutna u pripravku je takva da se može postići odgovarajuće doziranje. Poželjni pripravci i pripreve u ovom izumu mogu biti određeni pomoću postupaka koji su dobro poznati iskusnom stručnjaku.

Tablete, pilule, kapsule, pastile i slično mogu također sadržavati jednu ili više slijedećih pomoćnih tvari: sredstva za vezanje kao što su povidon, hidroksipropil celuloza, mikrokristalinična celuloza ili želatina; ekscipijense ili diluense kao što su: škrob, laktoza, mikrokristalinična celuloza ili dikalcij fosfat, sredstva za razgrađivanje kao što su: kroskarmeloza, krosopovidon, natrij škrobni glikolat, kukuruzni škrob i slično; sredstva za vlaženje kao što su: magnezij stearat, stearinska kiselina, puder ili hidrogenizirana biljna ulja; sredstva za klizanje kao što su koloidni silikon dioksid; sredstva za vlaženje kao što su: natrij lauril sulfat i polisorbitat 80; te sredstva za zaslađivanje kao što su: saharoza, aspartam ili saharin, a mogu se dodati i sredstva za poboljšanje okusa kao što su: pepermint, metil salicilat ili okus naranče. Kada je jedinična doza u obliku kapsule, ona može sadržavati, osim tvari gore navedenog tipa tekući nosač kao što je polietilen

glikol ili masno ulje. Ostali oblici za doziranje mogu sadržavati ostale različite materijale koji mijenjaju fizikalni oblik jedinične doze, kao na primjer sredstva za oblaganje. Prema tome, tablete ili pilule mogu biti obložene sa šećerom, hidroksipropil metilcelulozom, polimetakrilatima ili nekim drugim sredstvima za oblaganje. Sirupi mogu sadržavati, uz ove spojeve i saharozu kao sredstvo za zaslađivanje i određene konzervanse, boje i bojila te sredstva za poboljšanje okusa. Materijali koji se koriste u pripravljanju tih različitih pripravaka moraju biti farmaceutski čisti, kao i ne toksični u količini u kojoj se upotrebljuju.

Injekcije za parenteralno davanje uključuje sterilne vodene ili nevodene otopine, suspenzije i emulzije. Vodene otopine i suspenzije mogu uključivati i destiliranu vodu za injekcije ili slanu fiziološku otopinu. Nevodne otopine i suspenzije mogu uključivati propilen glikol, polietilen glikol, biljna ulja kao što je maslinovo ulje, alkohol kao što je etanol ili POLYSORBATE80 (zaštićeno ime). Injekcije mogu uz inertne diluense uključivati i dodatne sastojke: na primjer, sredstva za konzerviranje, sredstva za vlaženje, sredstva za emulgiranje, sredstva za raspršivanje, stabilizirajuća sredstva (kao što je laktoza), pomoćna sredstva kao što su sredstva koja pomažu pri otapanju (na primjer glutaminska kiselina ili asparginska kiselina). Oni mogu, na primjer, biti sterilizirani filtracijom kroz filter koji zadržava bakterije, inkorporiranjem u pripravak sredstava za sterilizaciju ili zračenjem. Također, mogu biti proizvedeni u obliku sterilnog krutog pripravka koji se može otopiti u sterilnoj vodi ili nekom drugom sterilnom diluensu za injiciranje neposredno prije uporabe.

Spojevi Formule I su uglavnom djelotvorni u širokom rasponu doziranja. Na primjer, dnevna doza uobičajeno iznosi od oko 10 do oko 300 mg/kg tjelesne težine. U nekim slučajevima razine doziranja koje su ispod donje granice gore spomenutog raspona mogu više odgovarati, dok se u drugim slučajevima mogu primjenjivati veće doze, bez štetnih učinaka te, stoga, gore navedeni raspon doziranja nije namijenjen ograničavanju opsega izuma na bilo koji način. Podrazumijeva se da će količinu spoja, koja se daje, odrediti liječnik, uzimajući u obzir relevantne okolnosti, uključujući bolesti koje će se liječiti, izabrani način davanja, spoj ili spojeve koji će se davati, dob, težinu i odgovor individualnog pacijenta, kao i ozbiljnost simptoma.

Inhibiranje proliferacije HUVEC stanica

Stanice endotela ljudske umbilikalne vene (HUVEC; BioWhittaker/Clonetics, Walkersville, MD) su održavane u mediju za uzgajanje stanica endotela (EGM) koji sadrži osnovni medij (EBM) s ekstraktom mozga goveda, ljudskim epidermalnim faktorom rasta, hidrokortizonom, gentamicinom, amfotericinom B i 2% fetalnim serumom goveda. Za potrebe ispitivanja u jažice na ploči kulture stanica s 96 jažica dodano je HUVEC (5×10^3) u EBM (200 μ l) s 0,5% fetalnim serumom goveda te inkubirano na 37°C tijekom 24 sata u vlažnom 5% ugljik dioksidu/zraku. Ispitivani spojevi su serijski razrijeđeni u dimetil sulfoksidu (DMSO) u koncentracijama od 0,0013 do 40 μ M te dodane u jažice u volumenu od 20 μ l. Nakon toga je u jažice dodan ljudski vaskularni endotelni faktor rasta (VEFG) (20 ng/ml u jažicama; R&D Systems, Minneapolis, MN) pripremljen iz osnovne otopine od 100 μ g/ml normalnoj slanoj otopini s fosfatnim puferom koja sadrži 0,1% goveđi serum albumin. HUVEC su inkubirane na 37°C tijekom 72 sata u vlažnom 5% ugljik dioksidu/zraku. U jažice je dodan WST-1 reagens proliferacije stanica (20 μ l; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) te su ploče vraćene u inkubator na 1 sat. Mjerena je apsorbancija svake jažice na 440 nm. Frakcija rasta je određena iz apsorbancije tretiranih stanica sa i bez VEGF u odnosu na apsorbanciju dobivenu iz kontrolnih jažica postavljenih na 0 i 1,0. Spojevi iz primjera koji ispitani u ovom testu su svi pokazivali $IC_{50} \leq 1,0 \mu$ M.

Inhibiranje rasta HCT1 16 stanica karcinoma debelog crijeva

Ljudske HCT1 16 stanice karcinoma debelog crijeva su uzgajane u jednoslojnoj kulturi u RPMI 1640 mediju kojemu je dodan 10% fetalni goveđi serum i 1% penicilin-streptomycin (GibcoBRL, Grand Island, NY). HCT1 16 stanice su u eksponencijalnoj fazi rasta bile izložene različitim koncentracijama ispitivanih spojeva na 37°C tijekom 72 sata u 5% ugljik dioksidu/zraku. Nakon izlaganja agensu, stanice su bile isprane s 0,9% slanom otopinom s fosfatnim puferom. Inhibiranje rasta je određeno rabeći WST-1 reagens proliferacije stanica, kao što je gore opisano. Rezultati su izraženi kao brzina rasta tretiranih stanica u odnosu na stanice kontrolnih kultura. Ispitivana je efikasnost reprezentativnih spojeva ovog izuma na ljudske HCT1 16 tumorske stanice debelog crijeva. Podaci iz ovih pokusa su sažeti u Tablici I.

Tablica I: Ljudske HCT1 16 stanice tumora debelog crijeva

PRIMJER	IC50 (μ M)	PRIMJER	IC50 (μ M)
1	5,6	28	8,0
2	6,0	29	17,3
3	14,7	30	15,8
4	7,7	31	9,1
6	20,6	32	3,9
7	5,2	54	17,0

PRIMJER	IC50 (μM)	PRIMJER	IC50 (μM)
9	21,7	55	4,5
16	3,7	56	5,4
17	5,0	57	3,4
18	13,2	58	5,2
19	5,8	61	1,0
20	5,7	63	1,3

Testovi ksenografa konvencionalnih tumora miševa i ljudskih tumora

Inhibiranje tumora transplantiranih u miševe je prihvaćen postupak za proučavanje učinkovitosti antitumorskih agensa (Corbett, i sur., In vivo Methods for Screening and Preclinical Testing; Use of rodent solid tumors for drug discovery, U: Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval, B. Teicher (ed), Humana Press Inc., Totowa, NJ, poglavlje 5, stranice 75-99 (1997); (Corbett, i sur., Int. J. Pharmacog., **33**, dodatak, 102-122 (1995)). Mišji tumori ili ljudski ksenografti su bili usađeni kako je opisao Corbett u In vivo Methods for Screening and preclinical Testing; Use of rodent solid tumors for drug discovery. Ukratko, mišji tumor ili ljudski transplantat je usađen potkožno rabeći ili usatke pomoću trokara veličine 12 ili prebrojanim brojem stanica. Mjesto umetanja trokara je na pola puta između bočnog pazušnog i ingvinalnog područja miša. Trokar se uvede oko 2 cm, supkutano prema pazuhu, prije otpuštanja fragmenata tumora te se koža po uklanjanju trokara uštine. Nadalje su ljudske stanice tumora, pripravljene iz stanične kulture (1×10^7 stanica), pomiješane s jednakim volumenom Matrigela (Becton-Dickinson), bile supkutano usađene u stražnju nogu mužjaka ili ženke golog miša (Charles River). Ispitivani spoj u nosaču ili sami nosač je dan intravenoznom bolus injekcijom (iv), intraperitonealnom injekcijom (ip) ili unošenjem u trbuh pomoću tube (po). Svaka tretirana skupina, kao i skupina netretiranih kontrolnih životinja se sastojala od osam do deset životinja po skupini, u svakom pokusu. Odgovor potkožnog tumora je praćen mjerenjem volumena tumora koje je izvedeno dva puta tjedno tijekom trajanja pokusa (60 - 120 dana). Tjelesne težine su uzete kao općenita mjera toksičnosti. Podaci o potkožnom tumoru su analizirani određivanjem srednje težine tumora za svaku tretiranu skupinu tijekom trajanja pokusa te računanjem usporevanja rasta tumora kao razlike u danima za tretirane u odnosu na kontrolne tumore, dok ne dostignu veličinu od ili 500 ili 1000 mm³.

Spoj iz Primjera 64 je ispitan u dva različita laboratorija u odnosu na različite gore opisane mišje i ljudske tumore. Podaci iz ovih testova su sažeti u Tablici II. Parametri mjereni u svakom pokusu su sažeti u slijedećim paragrafima.

Težina tumora (mg) = $(a \times b^2)/2$, gdje je a = duljina tumora (mm), a b = širina tumora (mm).

Usporevanje rasta tumora = T - C, gdje je T srednje vrijeme (u danima) potrebno da tumori tretirane skupine dostignu određenu veličinu, a C je srednje vrijeme (u danima) potrebno da tumori kontrolne skupine dostignu istu veličinu.

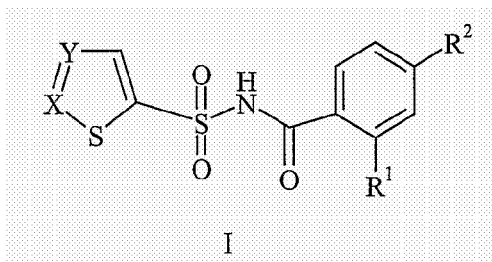
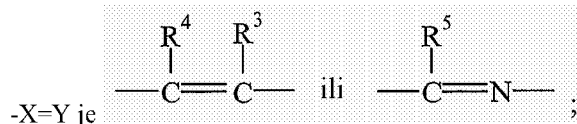
Tablica II: Ljudski karcinom debelog crijeva HT-29

Primjer 64	Doza (mg/kg)	Usporevanje rasta tumora (d)
Pokus A		
	30	0 +/- 2
	60	2 +/- 2
	80	2 +/- 2
Pokus B		
	30	9 +/- 4
	60	3 +/- 4
	80	8 +/- 3,6

Nakon što su primijećeni palpatorni tumori, lijek je davan intravenozno tijekom 5 uzastopnih dana, životinje su odmarale 2 dana te je spoj ponovno davan intravenozno tijekom 5 uzastopnih dana.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj Formule I,

5 **naznačen time** da:

R^1 je izabran iz skupine koja se sastoji od halogena, C_1 - C_6 alkila, i CF_3 ;

10 R^2 je izabran iz skupine koja se sastoji od halogena, $-NO_2$, C_1 - C_6 alkila, i CF_3 ;

R^3 je H, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_4 alkoksi, C_1 - C_6 alkiltio, ili halogen;

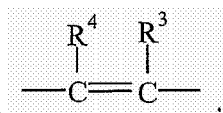
15 R^4 je izabran iz skupine koja se sastoji od H, halogena, C_1 - C_4 alkoksija, C_1 - C_6 alkila, $-COO(C_1$ - C_6 alkil), C_1 - C_6 alkila, prema izboru, supstituiranog sa C_1 - C_4 alkoksijem, cijanom, C_1 - C_6 alkiltiom, CF_3 , S-fenilom i piridinilom;

R^5 je halogen, C_1 - C_6 alkil ili C_1 - C_4 alkoksi; ili

njihova farmaceutski prihvatljiva lužnata adicijska sol.

20 2. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time** da su R^1 i R^2 , međusobno neovisno, halogen ili C_1 - C_6 alkil.

3. Spoj iz bilo kojeg od zahtjeva 1 ili 2, **naznačen time** da su R^1 i R^2 , oba, kloro ili bromo, ili da je R^1 metil, a R^2 je kloro.



4. Spoj iz bilo kojeg od zahtjeva 1-3, **naznačen time** da $-X=Y$ je

5. Spoj iz zahtjeva 4, **naznačen time** da je R^3 izabran iz H, klora, broma, metila, metoksija i metiltia.

25 6. Spoj iz bilo kojeg od zahtjeva 4 ili 5, **naznačen time** da je R^4 izabran iz H, klora, broma, metila, etila, propila, metiltia, CH_2OCH_3 , metoksija, cijana, S-fenila i piridinila.

7. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time** da je N-[2,4-diklorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid ili njegova farmaceutski prihvatljiva lužnata adicijska sol.

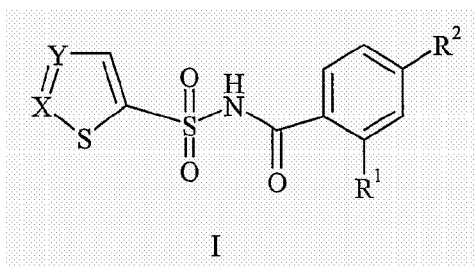
8. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time** da je N-[4-kloro-2-metil-benzoil]-5-klorotiofen ili njegova lužnata adicijska sol.

30 9. Spoj iz bilo kojeg od zahtjeva od 1 do 8, **naznačen time** da njegova farmaceutski prihvatljiva lužnata adicijska sol je sol natrija.

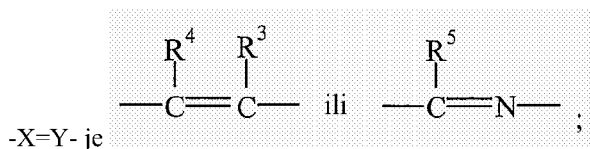
10. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time** da je N-[2,4-diklorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid natrijeva sol.

11. Postupak tretiranja osjetljivih neoplazmi kod sisavaca, **naznačen time** da se sastoji od davanja sisavcu kojemu je potreban takav tretman, onkolitički učinkovite količine spoja Formule I:

35



gdje:



R^1 je izabran iz skupine koja se sastoji od halogena, C_1 - C_6 alkila, i CF_3 ;

5 R^2 je izabran iz skupine koja se sastoji od halogena, $-NO_2$, C_1 - C_6 alkila, i CF_3 ;

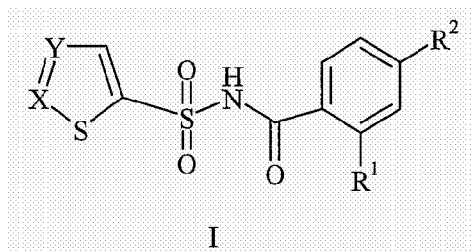
R^3 je H, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_4 alkoksi, C_1 - C_6 alkiltio, ili halogen;

10 R^4 je izabran iz skupine koja se sastoji od H, halogena, C_1 - C_4 alkoksija, C_1 - C_6 alkila, $-COO(C_1-C_6$ alkila), C_1 - C_6 alkila, prema izboru supstituiranog sa C_1 - C_4 alkoksijem, cijanom, C_1 - C_6 alkiltiom, CF_3 , S-fenilom i piridinilom;

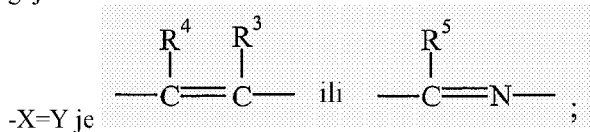
R^5 je halogen, C_1 - C_6 alkil ili C_1 - C_4 alkoksi ; ili

njihove farmaceutski prihvatljive lužnate adicijske soli.

15 12. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** da se sastoji od spoja Formule I



gdje:



20 R^1 je izabran iz skupine koja se sastoji od halogena, C_1 - C_6 alkila, i CF_3 ;

R^2 je izabran iz skupine koja se sastoji od halogena, $-NO_2$, C_1 - C_6 alkila, i CF_3 ;

25 R^3 je H, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_4 alkoksi, C_1 - C_6 alkiltio, ili halogen;

R^4 je izabran iz skupine koja se sastoji od H, halogena, C_1 - C_4 alkoksija, C_1 - C_6 alkila, $-COO(C_1-C_6$ alkila), C_1 - C_6 alkila, prema izboru supstituiranog sa C_1 - C_4 alkoksijem, cijanom, C_1 - C_6 alkiltiom, CF_3 , S-fenilom i piridinilom;

30 R^5 je halogen, C_1 - C_6 alkil ili C_1 - C_4 alkoksi;

ili njihove farmaceutski prihvatljive lužnate adicijske soli u smjesi sa farmaceutski prihvatljivim nosačima ili ekscipijensima.

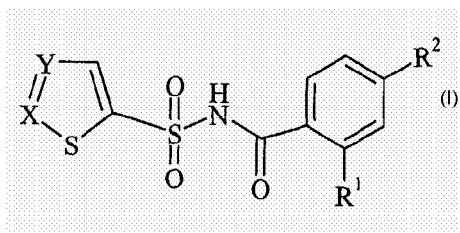
35 13. Farmaceutski pripravak iz zahtjeva 12, **naznačen time** da se sastoji od N-[2,4-diklorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid ili farmaceutski prihvatljive lužnate adicijske soli.

14. Farmaceutski pripravak iz zahtjeva 12, **naznačen time** da sadrži N-[2,4-diklorobenzoil]-5-bromotiofen-2-sulfonamid natrijevu sol.

15. Uporaba spoja ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, **naznačena time** da je definirana u bilo kojem od zahtjeva od 1 do 10 i da se rabi za proizvodnju lijeka za tretiranje osjetljivih neoplazmi.

40 16. Uporaba prema zahtjevu 15, **naznačena time** da je osjetljiva neoplazma tumor debelog crijeva ili rektuma.

SAŽETAK



- 5 Ovaj izum daje antineoplastične spojeve formule (I).