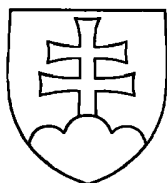


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 18.02.1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 0226/98
(32) Dátum priority: 18.02.1998
(33) Krajina priority: DK
(40) Dátum zverejnenia: 12.02.2001
(86) Číslo PCT: PCT/DK99/00070, 18.02.1999

(21) Číslo dokumentu:

1189-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 285/24
A 61K 31/54
A 61K 31/505
A 61K 31/18
C 07D 285/28
C 07D 285/32
C 07D 239/74
C 07D 239/88
C 07D 265/22
C 07D 401/04
C 07D 403/04
C 07D 405/04
C 07D 409/04
C 07D 513/04
C 07D 413/04

(71) Prihlasovateľ: NeuroSearch A/S, Ballerup, DK;

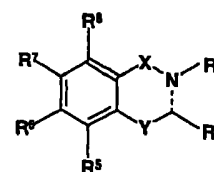
(72) Pôvodca vynálezu: Larsen Mogens, Ballerup, DK;
Varming Thomas, Ballerup, DK;
Mathiesen Claus, Ballerup, DK;
Schell-Krüger Jørgen, Ballerup, DK;
Olsen Gunnar M., Ballerup, DK;
Johansen Tina Holm, Ballerup, DK;
Nielsen Elsebet Østergaard, Ballerup, DK;
Gouliaev Alex Haahr, Ballerup, DK;

(74) Zástupca: Rott, Růžička, Guttman, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Zlúčeniny a ich použitie ako pozitívnych modulátorov AMPA receptora**

(57) Anotácia:

Sú opísané zlúčeniny znázornené všeobecným vzorcom (I), kde väzba znázornená prerušovanou čiarou môže byť jednoduchá, dvojité alebo nie je prítomná; a keď väzba nie je prítomná, potom dusík je substituovaný atómom vodíka a substituentom R²; X predstavuje SO₂ alebo C=O z CH₂; Y predstavuje -CH(R⁴)-, -N(R⁴)- alebo -N(R⁴)-CH₂-, O. Zlúčeniny sú účinné ako pozitívne modulátory AMPA receptora.



(1)

Nové² zlúčeniny a ich použitie ako pozitívnych modulátorov AMPA receptora

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka nových zlúčenín použiteľných ako modulátory AMPA senzitivných glutamátových receptorov, farmaceutických prípravkov obsahujúcich také zlúčeniny a ich použitia pri terapiách.

Doterajší stav techniky

L-Glutamát je hlavný excitačný nervový mediátor v cicavčej centrálnej nervovej sústave, ktorý aktivuje niekoľko podtypov ionotrópných a metabotrópných receptorov. Ionotrópne receptory sa môžu rozdeliť na tri podtypy, NMDA, AMPA a receptory kainátu, na základe štruktúrnych a farmakologických odlišností.

Porucha glutamátergovej neurotransmisie bola preukázaná pri učení a strate pamäti pozorovanej pri mnohých neurologických ochoreniach, ako napr. Alzheimerova choroba, senilná demencia, mŕtvica (McEntee and Crook, *Psychopharmacology* 111:391 - 401 (1993)). Je všeobecne prijímaný názor, že učenie a pamäť súvisí s vyvolaním dlhodobej potenciácie (LTP), ktorá predstavuje stabilné zvýšenie v synaptickej sile, nasledujúcej repetitívne vysoko frekvenčné stimulácie. Experimentálne štúdie ukázali, že zvýšenie synaptickej odozvy sprostredkovanvej AMPA receptormi zvyšuje indukciu LTP (Arai and Lynch, *Brain Research*, 598:173 - 184 (1992)). Z vyššie uvedených dôvodov môžu zlúčeniny, ktoré stimulujú odozvy AMPA receptorov v mozgu, indukovať zlepšenie intelektuálneho chovania a výkonu.

Aktivovanie AMPA receptorov L-glutamátom alebo selektívnym agonistom AMPA vedie k prudkej desenzibilizácii receptora; tzn. kanál receptora nekladie odpor proti nepretržitej prítomnosti agonistu. Je teda možné získať zvýšenie synaptickej sily zmiernením desenzibilizácie AMPA receptora normálne vyvolanej endogénnym nervovým mediátorom L-glutamátom.

V roku 1990 Ito *a spol.* publikovali (*J. physiol.*, 424:533 - 543), že nootropný liek aniracetam (*N*-anizoyl-2-pyrrolidín) zvyšuje toky AMPA indukovaných oocytov injektovaných s mozgovou mRNA krysy. V ďalšej štúdií bolo publikované, že 1-(1,3-benzodioxol-5-ylkarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridín, zlúčenina, ktorá zväčšuje synaptickú transmisiu sprostredkovanú AMPA receptormi, je účinná pri zlepšovaní pamäti u zvierat, slúžiacich na experimenty, pri veľmi vysokých dávkach 120 mg/kg (Staubli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:11158-11162 (1994)).

Cyklotiazid benzotiadiazidu je účinnejší a efektívnejší modulátor toku AMPA receptora *in vitro* než aniracetam (Johansen *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 48:946 - 955 (1995)). Účinok cyklotiazidu na kinetické vlastnosti tokov AMPA receptora má odlišný mechanizmus ako aniracetam (Partin *et al.*, *J. Neuroscience* 16:6634-6647 (1996)). Jednako však cyklotiazid nemá terapeutickú účinnosť pre moduláciu AMPA receptora, keďže nemôže prejsť hematoencefalitickou bariérou po periférnej aplikácii. Známe zlúčeniny majú nižšiu účinnosť, a preto sa u nich pri aplikovaní vyšších dávok kladú vysoké nároky na rozpustnosť

Patent US číslo 5,488,049 publikuje použitie derivátov benzotiadiazidu na ošetrovanie porúch pamäti a učenia. Zlúčeniny sú štruktúrne veľmi podobné zlúčeninám predloženého vynálezu. Avšak zlúčeniny predkladaného vynálezu vykazujú väčšiu potenciáciu pri nižších koncentráciách. (Obr. 3 patentu US číslo 5,488,049)

Patent US číslo 4,184,039 publikuje benzotiadiazidy na použitie pri podpore rastu vlasov.

Patent DE číslo 1470316 publikuje spôsob výroby niektorých benzotiadiazidov na použitie ako aditív v galvanizačných kúpeľoch.

V časopise *Synthesis* (10), 183, str. 851 je opísaný spôsob prípravy benzotiadiazín-1,1-dioxidov. Zlúčeniny sú opísané ako účinné antihypertenzívne a antimikrobiálne činidlá.

V *J. Med. Chem.* (15, č.4), 1972, str. 400 - 403 sú skúmané benzotiadiazín-1,1-dioxidy z hľadiska konštánt ich π -substituentov ako štúdiá vzťahu medzi štruktúrou a aktivitou pre antihypertenzívnu aktivitu

Patent WO 9812185 opisuje benzotiadiazíny iných štruktúr ako sú zlúčeniny predloženého vynálezu.

Zámerom predloženého vynálezu je poskytnúť pozitívne modulátory AMPA, ktoré sú účinné pri ošetroaní ochorení alebo porúch u cicavcov, vrátane ľudí, a zvlášť pri ošetroaní ochorení a porúch, ktoré sú responzívne, t. j. reagujú, sú vnímavé na moduláciu AMPA receptorov v mozgu.

Ďalším zámerom predloženého vynálezu je poskytnúť spôsob ošetrovania porúch alebo ochorení cicavcov, vrátane ľudí, ktoré sú vnímavé na modulátory AMPA receptora, ktorý zahŕňa podanie, pri potrebe takého ošetrovania, zlúčeniny predloženého vynálezu cicavcovi.

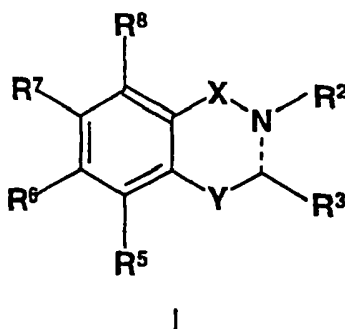
Tretím zámerom predloženého vynálezu je poskytnúť nové farmaceutické prípravky na ošetrovanie tých ochorení alebo porúch cicavcov, vrátane ľudí, ktoré sú vnímavé na modulátory AMPA..

Ďalšie zábery predloženého vynálezu budú odbornej verejnosti z nasledujúceho opisu zrejmé.

Podstata vynálezu

Vynález, okrem iného, zahŕňa samotné alebo v kombinácii:

Zlúčeninu znázornenú všeobecným vzorcom:



kde

väzba znázornená prerušovanou čiarou môže byť jednoduchá, dvojité väzba alebo nie je prítomná; a keď väzba nie je prítomná, potom dusík je substituovaný atómom vodíka a substituentom R^2 ;

X predstavuje SO_2 alebo $C=O$ alebo CH_2 ;

Y predstavuje $-CH(R^4)-$, $-N(R^4)-$ alebo $-N(R^4)-CH_2-$, O;

R^2 predstavuje atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, aryl, benzyl;
 $CO-R^9$, kde

substituent R^9 predstavuje alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl; alebo

R^2 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 4-členný až 7-členný kruh prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny;

R^3 predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, cykloalkylalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, kyánoalkyl, alkoxyalkyl, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, acyl, alkyl- $NR^{13}R^{14}$, alkyl-S- R^{13}

kde

substituenty R^{13} a R^{14} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl; alebo substituenty R^{13} a R^{14} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú 3-člennú až 8-člennú heterocyklickú kruhovú štruktúru;

Karbocyklický 7-členný až 12-členný kruh prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou; alebo

Heterocyklický 3-členný až 8-členný kruh prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

Benzyl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, cykloalkylu, alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy sku-

piny, amino skupiny alebo tio skupiny, halogénalkylu, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltio skupiny, alkylamino skupiny;

Aryl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, cykloalkylu, alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny, halogénalkylu, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltio skupiny, alkylamino skupiny; alebo

R^3 spoločne so substituentom R^2 alebo R^4 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 4-členný až 7-členný kruh prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, $-\text{CO}-R^{10}$ alebo CO_2R^{10} , kde substituent R^{10} predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, aryl alebo benzyl; alebo

R^4 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 4-členný alebo 7-členný kruh prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.

R^5 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde substituenty R^{11} a R^{12} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo substituenty R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

R⁶ predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitro skupinu, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupiny, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cyklohalogénalkyl,

-NR¹⁵R¹⁶, NHSO₂-R¹⁵, NHSO₂-aryl, kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, CF₃, OCF₃, NO₂, arylu;

Aryl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny, halogénalkylu, halogénalkoxy skupiny, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu alebo amino skupiny;

HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny, halogénu, halogénalkylu, halogénalkoxy skupiny;

-(alkyl)_m-S-R¹⁵; -(alkyl)_m-SO-R¹⁵; -(alkyl)_m-SO₂-R¹⁵; -(alkyl)_m-SO₂OR¹⁵; -(alkyl)_m-SO₂-NR¹⁵R¹⁶; -(alkyl)_m-NHCOR¹⁵; -(alkyl)_m-CONR¹⁵R¹⁶; -(alkyl)_m-CR'≡NOR''; -(alkyl)_m-CO-R¹⁵; -(alkyl)_m-CO₂-R¹⁵, kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl; a

substituenty R¹⁵ a R¹⁶ nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R¹⁵ a R¹⁶ spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO₂-alkylom, SO₂-arylom, SO₂-benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

R⁷ predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, kyáno skupinu, nitro skupinu, nitroalkyl; alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cyklohalogénalkyl,

$-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $\text{NHSO}_2\text{-R}^{17}$, $\text{NHSO}_2\text{-aryl}$, kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , arylu;

$-(\text{alkyl})_m\text{-S-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{OR}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-NHCOR}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CONR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CR}=\text{NOR}''$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CO-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CO}_2\text{-R}^{17}$, kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, $\text{SO}_2\text{-alkylom}$, $\text{SO}_2\text{-arylom}$, $\text{SO}_2\text{-benzylom}$; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, arylu, $-\text{S-alkylu}$, $-\text{S-aryl}$, SO-alkylu , SO-aryl , $\text{SO}_2\text{-alkylu}$, $\text{SO}_2\text{-aryl}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;

Aryl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z

alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, hydroxyalkylu, halogénu, halogénalkylu, amino skupiny, NHCO-alkylu , nitro skupiny, OCF_3 , $-\text{SO}_2\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$, kde substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, $\text{SO}_2\text{-alkylom}$, $\text{SO}_2\text{-arylom}$, $\text{SO}_2\text{-benzylom}$; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

alebo

R^7 spoločne so substituentom R^6 alebo spoločne so substituentom R^8 vytvárajú 5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr $-O-(CH_2)_n-O-$; kde index n je 1, 2 alebo 3; $-SO_2-NR-(CH_2)_n-$, kde index n je 1 alebo 2; $-SO-NR-(CH_2)_n-$, kde index n je 1 alebo 2; $-SO_2-(CH_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3; $-SO-(CH_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3; $-CO-CH=CH-NH-$; $-CO-CH=CH-O-$; $-CO-(CH_2)_n-NH-$, kde index n je 1 alebo 2; $-CO-NH-(CH_2)_n$, kde index n je 1 alebo 2; $-CO-(CH_2)_2-O-$; $-O-(CH_2)_n-O-$; kde index n je 1, 2 alebo 3;

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkyl, alkoxy skupinu, hydroxyalkyl, halogén, halogénalkyl, CN, kyánoalkyl, nitro skupinu, nitroalkyl;

Aryl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , alkyl, cykloalkyl, alkoxy skupiny;

HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny;

$-(alkyl)_m-S-R^{19}$; $-(alkyl)_m-SO-R^{19}$; $-(alkyl)_m-SO_2-R^{19}$; $-(alkyl)_m-SO_2O-R^{19}$; $-(alkyl)_m-SO_2-NR^{19}R^{20}$; $-(alkyl)_m-NHCOR^{19}$; $-(alkyl)_m-CONR^{19}R^{20}$; $-(alkyl)_m-CR'=NOR''$; $-(alkyl)_m-CO-R^{19}$; $-(alkyl)_m-CO_2-R^{19}$, kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl; a

substituenty R^{19} a R^{20} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{19} a R^{20} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

za predpokladu, že keď prerušovaná čiara vo vzorci I predstavuje dvojité väzbu a

X predstavuje SO_2 a Y predstavuje NH a zlúčenina je monosubstituovaná, potom zlúčenina nie

je monosubstituovaná substituentom R^3 predstavujúcim OCH_3 , metyl, pentyl, *tert*-butyl, aminofenyl, 2-fenyletylén, fenetyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, normbornylén, benzyl, tienyl, furyl, aryl, aryl substituovaný 4-metylom, 4-metoxyskupinou, 4-chlórom, 4-nitro skupinou alebo 3-nitro skupinou;

a keď zlúčenina je disubstituovaná substituentom R^3 , ktorým je metyl, potom substituent R^5 nie je Cl, CH_3 ; alebo potom substituent R^7 nie je F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , nitro skupina, $SO_2N(CH_3)_2$; alebo potom substituent R^6 nie je Cl, Br, CH_3 , CF_3 , etyl, metoxyskupina;

alebo keď substituent R^7 je chlór, potom substituent R^3 nie je etyl, butyl, *sek*-butyl, *tert*-butyl, cyklobutyl, 2,2-dimetylpropyl, fenyl;

a keď zlúčenina je disubstituovaná, potom nie je disubstituovaná substituentom $R^6 = OMe$, $R^3 = etyl$; $R^6 = metyl$, $R^3 = propyl$; $R^7 = SO_2NH_2$, $R^6 = Cl$; $R^7 = SO_2NH_2$, $R^3 = fenyl$; $R^7 = Br$, $R^3 = fenyl$;

s tým, že keď zlúčenina je trisubstituovaná, potom nie je $R^3 = CH_3$, $R^5 = NO_2$, $R^7 = Cl$; $R^3 = CH_3$, $R^6 = NO_2$, $R^7 = Cl$; $R^3 = CH_3$, $R^5 = NH_2$, $R^7 = Cl$;

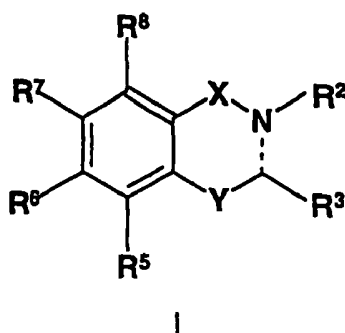
a s tým, že keď prerušovaná čiara vo vzorci I predstavuje jednoduchú väzbu a X predstavuje SO_2 a Y predstavuje NH,

potom zlúčenina nie je disubstituovaná zlúčenina so substituentami R^7 alebo R^6 , ktoré sú chlór a substituentom R^3 , ktorý je alkyl, cyklobutyl, cyklopropyl, cyklohexyl, cyklohexén, normbornylén, norbornanyl, etyltiometyl, etyloxymetyl, etyloxyetyl, metyloxymetyl, metylamino skupina, 2-chlóretyl, chlórmetyl, dichlórmetyl, trifluórmetyl, amino skupina;

a zlúčenina nie je trisubstituovaná zlúčenina so substituentami R^3 , ktorý je CH_3 a $R^5 = izopropyl$, $R^7 = F$; $R^5 = etyl$, $R^7 = Cl$; $R^5 = propyl$, $R^7 = Cl$; $R^5 = etyl$, $R^7 = F$; $R^5 = metyl$, $R^7 = Cl$; $R^5 = etyl$, $R^7 = metyl$; $R^5 = Cl$, $R^7 = metyl$; $R^5 = metyl$, $R^7 = Cl$; $R^4 = metyl$, $R^5 = etyl$; alebo trisubstituovaná substituentami $R^4 = metyl$, $R^5 = metyl$, $R^7 = F$;

Predložený vynález ďalej zahŕňa farmaceutický prípravok obsahujúci terapeuticky účinné množstvo vyššie uvedenej zlúčeniny spoločne s farmaceuticky prijateľnými nosičmi alebo excipientami;

Predložený vynález ďalej zahŕňa použitie zlúčeniny, ktorá je znázornená všeobecným vzorcom



kde

väzba znázornená prerušovanou čiarou môže byť jednoduchá, dvojité väzba alebo nie je prítomná; a keď nie je prítomná väzba, potom dusík je substituovaný atómom vodíka a substituentom R^2 ;

X predstavuje SO_2 alebo $C=O$ alebo CH_2 ;

Y predstavuje $-CH(R^4)-$, $-N(R^4)-$ alebo $-N(R^4)-CH_2-$, O;

R^2 predstavuje atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, aryl, benzyl;
 $CO-R^9$, kde

substituent R^9 predstavuje alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl; alebo

R^2 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 4-členný až 7-členný kruh prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny;

R^3 predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, cykloalkylalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, kyánoalkyl, alkoxyalkyl, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, acyl, alkyl- $NR^{13}R^{14}$, alkyl-S- R^{13}

kde

substituenty R^{13} a R^{14} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl; alebo substituenty R^{13} a R^{14} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú 3-člennú až 8-člennú heterocyklickú kruhovú štruktúru;

Karbocyklický 7-členný až 12-členný kruh prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou; alebo

Heterocyklický 3-členný až 8-členný kruh prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

Benzyl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, cykloalkylu, alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny, halogénalkylu, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltio skupiny, alkylamino skupiny;

Aryl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, cykloalkylu, alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny, halogénalkylu, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltio skupiny, alkylamino skupiny; alebo

R^3 spoločne so substituentom R^2 alebo R^4 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 4-členný až 7-členný kruh prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkinylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, $-\text{CO}-R^{10}$ alebo CO_2R^{10} , kde substituent R^{10} predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, aryl alebo benzyl; alebo

R^4 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 4-členný alebo 7-členný kruh prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkinylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.

- R⁵** predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, -SO₂-NR¹¹R¹², kde substituenty R¹¹ a R¹² nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo substituenty R¹¹ a R¹² spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO₂-alkylom, SO₂-arylom, SO₂-benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;
- R⁶** predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitro skupinu, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cyklohalogénalkyl, -NR¹⁵R¹⁶, NHSO₂-R¹⁵, NHSO₂-aryl, kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, CF₃, OCF₃, NO₂, arylu;
- Aryl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny, halogénalkylu, halogénalkoxy skupiny, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu alebo amino skupiny;
- HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny, halogénu, halogénalkylu, halogénalkoxy skupiny;
- (alkyl)_m-S-R¹⁵; -(alkyl)_m-SO-R¹⁵; -(alkyl)_m-SO₂-R¹⁵; -(alkyl)_m-SO₂O-R¹⁵; -(alkyl)_m-SO₂-NR¹⁵R¹⁶; -(alkyl)_m-NHCO-R¹⁵; -(alkyl)_m-CONR¹⁵R¹⁶; -(alkyl)_m-CR'=NOR''; -(alkyl)_m-CO-R¹⁵; -(alkyl)_m-CO₂-R¹⁵, kde index m je 0 alebo 1; a substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl; a

substituenty R^{15} a R^{16} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{15} a R^{16} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

R^7 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, kyáno skupinu, nitro skupinu, nitroalkyl; alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cyklohalogénalkyl,

$-NR^{17}R^{18}$, $NHSO_2-R^{17}$, $NHSO_2$ -aryl, kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , arylu;

$-(alkyl)_m-S-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO_2-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO_2O-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO_2-NR^{17}R^{18}$; $-(alkyl)_m-NHCOR^{17}$; $-(alkyl)_m-CONR^{17}R^{18}$; $-(alkyl)_m-CR'=NOR''$; $-(alkyl)_m-CO-R^{17}$; $-(alkyl)_m-CO_2-R^{17}$, kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, arylu, $-S$ -alkylu, $-S$ -aryl, SO -alkylu, SO -aryl, SO_2 -alkylu, SO_2 -aryl, $SO_2NR^{17}R^{18}$;

Aryl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z

alkylu, alkenylu, alkinylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, hydroxyalkylu, halogénu, halogénalkylu, amino skupiny, NHCO-alkylu, nitro skupiny, OCF_3 , $-\text{SO}_2-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, kde substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkinylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

alebo

R^7 spoločne so substituentom R^6 alebo spoločne so substituentom R^8 vytvárajú 5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$; kde index n je 1, 2 alebo 3; $-\text{SO}_2-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n-$, kde index n je 1 alebo 2; $-\text{SO}-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n$, kde index n je 1 alebo 2; $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3; $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3; $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$, kde index n je 1 alebo 2; $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n$, kde index n je 1 alebo 2; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$; kde index n je 1, 2 alebo 3;

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkyl, alkoxy skupinu, hydroxyalkyl, halogén, halogénalkyl, CN, kyánoalkyl, nitro skupinu, nitroalkyl;

Aryl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , alkyl, cykloalkyl, alkoxy skupiny;

HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny;

$-(\text{alkyl})_m-\text{S}-\text{R}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{SO}-\text{R}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{SO}_2-\text{R}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{SO}_2\text{O}-\text{R}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{NHCOR}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{CR}'=\text{NOR}''$; $-(\text{alkyl})_m-\text{CO}-\text{R}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{CO}_2-\text{R}^{19}$, kde

index m je 0 alebo 1; a

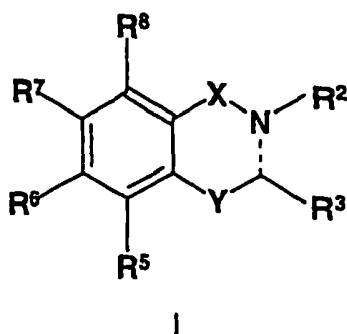
substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl; a

substituenty R^{19} a R^{20} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{19} a R^{20} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

na výrobu liečivého prípravku na ošetrovanie porúch a ochorení vnímavých na moduláciu komplexu AMPA receptora.

Predmetom vynálezu je aj spôsob na ošetrovanie porúch a ochorení, ktoré sú vnímavé na moduláciu komplexu AMPA receptora, pričom je aplikované terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny znázornenej všeobecným vzorcom



kde

väzba znázornená prerušovanou čiarou môže byť jednoduchá, dvojité väzba alebo nie je prítomná; a keď väzba nie je prítomná, potom dusík je substituovaný atómom vodíka a substituentom R^2 ;

X predstavuje SO_2 alebo $C=O$ alebo CH_2 ;

Y predstavuje $-CH(R^4)-$, $-N(R^4)-$ alebo $-N(R^4)-CH_2-$, O;

R^2 predstavuje atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, aryl, benzyl;
CO- R^9 , kde

substituent R^9 predstavuje alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl; alebo

R^2 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 4-členný až 7-členný kruh prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny;

R^3 predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, cykloalkylalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, kyánoalkyl, alkoxyalkyl, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, acyl, alkyl-N $R^{13}R^{14}$, alkyl-S- R^{13}
kde

substituenty R^{13} a R^{14} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl; alebo substituenty R^{13} a R^{14} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú 3-člennú až 8-člennú heterocyklickú kruhovú štruktúru;

Karbocyklický 7-členný až 12-členný kruh prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou; alebo

Heterocyklický 3-členný až 8-členný kruh prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

Benzyl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, cykloalkylu, alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny, halogénalkylu, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltio skupiny, alkylamino skupiny;

Aryl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, cykloalkylu, alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny, halogénalkylu, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltio skupiny, alkylamino skupiny; alebo

- R^3 spoločne so substituentom R^2 alebo R^4 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 4-členný až 7-členný kruh prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.
- R^4 predstavuje atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, $-\text{CO}-R^{10}$ alebo CO_2R^{10} , kde substituent R^{10} predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, aryl alebo benzyl; alebo
- R^4 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 4-členný alebo 7-členný kruh prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.
- R^5 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde substituenty R^{11} a R^{12} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo substituenty R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;
- R^6 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitro skupinu, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cyklohalogénalkyl, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NHSO}_2-\text{R}^{15}$, NHSO_2 -aryl, kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , arylu;

Aryl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny, halogénalkylu, halogénalkoxy skupiny, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu alebo amino skupiny;

HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny, halogénu, halogénalkylu, halogénalkoxy skupiny;

$-(\text{alkyl})_m\text{-S-R}^{15}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO-R}^{15}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{-R}^{15}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{O-R}^{15}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{-NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-NHCO-R}^{15}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CR}'=\text{NOR}''$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CO-R}^{15}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CO}_2\text{-R}^{15}$, kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl; a

substituenty R^{15} a R^{16} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{15} a R^{16} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

R^7 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, kyáno skupinu, nitro skupinu, nitroalkyl; alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cyklohalogénalkyl,

$-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $\text{NHSO}_2\text{-R}^{17}$, $\text{NHSO}_2\text{-aryl}$, kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , arylu;

$-(\text{alkyl})_m\text{-S-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{O-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-NHCOR}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CONR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CR}'=\text{NOR}''$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CO-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CO}_2\text{-R}^{17}$, kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, arylu, -S-alkylu, -S-arylu, SO-alkylu, SO-arylu, SO_2 -alkylu, SO_2 -arylu, $SO_2NR^{17}R^{18}$;

Aryl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z

alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, hydroxyalkylu, halogénu, halogénalkylu, amino skupiny, $NHCO$ -alkylu, nitro skupiny, OCF_3 , - $SO_2-NR^{17}R^{18}$, kde substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

alebo

R^7 spoločne so substituentom R^6 alebo spoločne so substituentom R^8 vytvárajú 5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr $-O-(CH_2)_n-O-$; kde index n je 1, 2 alebo 3; $-SO_2-NR-(CH_2)_n-$, kde index n je 1 alebo 2; $-SO-NR-(CH_2)_n$, kde index n je 1 alebo 2; $-SO_2-(CH_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3; $-SO-(CH_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3; $-CO-CH=CH-NH-$; $-CO-CH=CH-O-$; $-CO-(CH_2)_n-NH-$, kde index n je 1 alebo 2; $-CO-$

$\text{NH}-(\text{CH}_2)_n$, kde index n je 1 alebo 2; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$; kde index n je 1, 2 alebo 3;

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkyl, alkoxy skupinu, hydroxyalkyl, halogén, halogénalkyl, CN, kyánoalkyl, nitro skupinu, nitroalkyl;

Aryl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , alkyl, cykloalkyl, alkoxy skupiny;

HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny;

$-(\text{alkyl})_m-\text{S}-\text{R}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{SO}-\text{R}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{SO}_2-\text{R}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{SO}_2\text{O}-\text{R}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{NHCOR}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{CR}'=\text{NOR}''$; $-(\text{alkyl})_m-\text{CO}-\text{R}^{19}$; $-(\text{alkyl})_m-\text{CO}_2-\text{R}^{19}$, kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl; a

substituenty R^{19} a R^{20} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{19} a R^{20} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

Podrobný opis vynálezu

Vynález poskytuje nové zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca I

Výhodné uskutočnenia vynálezu sú zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca I, kde

R^2 predstavuje

- atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, aryl, benzyl;
alebo
- R²** spoločne so substituentom R³ a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 5-členný až 6-členný kruh prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny;
- R³** predstavuje
atóm vodíka, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkyl, halogénalkyl, alkoxy skupinu, a karbo-cyklický 7-členný až 10-členný kruh; heterocyklický 5-členný až 6-členný kruh; benzyl; aryl;
alebo substituent R³ spoločne so substituentom R² alebo R⁴ vytvára 5-členný až 6-členný kruh;
- R⁴** predstavuje
atóm vodíka, alkyl,
alebo substituent R⁴ spoločne so substituentom R³ a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 5-členný až 6-členný kruh; prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.
- R⁵** predstavuje
atóm vodíka, halogén, alkyl, alkenyl, alkynyl, fenyľ,
-SO₂-NR¹¹R¹², kde
substituenty R¹¹ a R¹² nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo substituenty R¹¹ a R¹² spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 5-člennú až 6-člennú kruhovú štruktúru;
- R⁶** predstavuje
atóm vodíka, Br, F, I, cykloalkyl, alkyl, alkoxy skupinu, alkoxyalkyl,

fenyl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, alkoxy skupiny;

HET;

$-S-R^{15}$; $-SO-R^{15}$; $-SO_2-R^{15}$; $-SO_2O-R^{15}$; $-SO_2-NR^{15}R^{16}$; $-NHCO-R^{15}$; $CONR^{15}R^{16}$; $-CR'=NOR''$; $-CO-R^{15}$; $-CO_2-R^{15}$, kde

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl; a

substituenty R^{15} a R^{16} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{15} a R^{16} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, fenylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

R^7 predstavuje

atóm vodíka, Br, F, I, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitro skupinu, nitroalkyl; alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cyklohalogénalkyl, $-(alkyl)_m-NR^{17}R^{18}$, $NHSO_2-R^{17}$, $-S-R^{17}$; $-SO-R^{17}$; $-SO_2-R^{17}$; $-SO_2O-R^{17}$; $-SO_2-NR^{17}R^{18}$; $-NHCOR^{17}$; $-CONR^{17}R^{18}$; $-CR'=NOR''$; $-CO-R^{17}$; $-CO_2-R^{17}$,

kde

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú alkylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, fenyly, $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;

Fenyl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z

alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, halogénu, halogénalkylu, amino skupiny, NHCO -alkylu, nitro skupiny, OCF_3 , $-\text{SO}_2-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, kde substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

alebo

R^7 spoločne so substituentom R^6 alebo spoločne so substituentom R^8 vytvárajú 5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$; kde index n je 1, 2 alebo 3; $-\text{SO}_2-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n-$, kde index n je 1 alebo 2; $-\text{SO}-\text{NR}-(\text{CH}_2)_n$, kde index n je 1 alebo 2; $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3; $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3; $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$; $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$, kde index n je 1 alebo 2; $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n$, kde index n je 1 alebo 2; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$; kde index n je 1, 2 alebo 3;

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkyl, alkoxy skupinu, hydroxyalkyl, halogén, halogénalkyl, CN, kyánoalkyl, nitro skupinu, nitroalkyl;

Fenyl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny;

HET;

$-\text{S}-\text{R}^{19}$; $-\text{SO}-\text{R}^{19}$; $-\text{SO}_2-\text{R}^{19}$; $-\text{SO}_2\text{O}-\text{R}^{19}$; $-\text{SO}_2-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-\text{NHCOR}^{19}$; $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$; $-\text{CR}'=\text{NOR}''$; $-\text{CO}-\text{R}^{19}$; $-\text{CO}_2-\text{R}^{19}$, kde

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl; a

substituenty R^{19} a R^{20} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{19} a R^{20} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, fenylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

s tým, že keď X predstavuje SO_2 a Y predstavuje N a prerušovaná čiara predstavuje jednoduchú väzbu, potom ani substituent R^7 alebo R^6 nie je chlór, keď substituenty R^2 , R^4 , R^5 , R^8 a zostávajúce substituenty R^6 a R^7 sú všetky atóm vodíka; a za predpokladu, že substituent R^3 môže predstavovať CH_3 iba keď substituent R^5 je atóm vodíka alebo substituent R^7 nie je sulfamoyl;

a za predpokladu, že keď X predstavuje SO_2 a Y predstavuje N a prerušovaná čiara predstavuje dvojitú väzbu, potom ani substituent R^7 alebo R^6 nie je chlór, keď substituenty R^2 , R^4 , R^5 , R^8 a zostávajúce substituenty R^6 a R^7 sú všetky atóm vodíka; a za predpokladu, že substituenty R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nie sú všetky atóm vodíka; a za predpokladu, že zlúčenina nie je disubstituovaná substituentom R^3 , ktorý je CH_3 , keď substituent R^7 je fluór, bróm, jód, CF_3 , CH_3 , NO_2 , $SO_2N(CH_3)_2$ alebo substituent R^6 je bróm, CF_3 , CH_3 , etyl, metoxy skupina; alebo substituent R^5 je chlór, CH_3 ; alebo substituent R^8 je chlór; a za predpokladu, že zlúčenina nie je

3-etyl-6-metoxi-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

3-propyl-6-metyl-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

3-etyl-6-metoxi-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

3-fenyl-7-bróm-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

3-fenyl-7-sulfamoyl-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

5-bróm-7-chlór-3-metyl-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

5-jód-7-chlór-3-metyl-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

5-nitro-7-chlór-3-metyl-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

6-nitro-7-chlór-3-metyl-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid; alebo

6-amino-7-chlór-3-metyl-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

Výhodnejšie uskutočnenie vynálezu je zlúčenina vyššie uvedeného vzorca I, kde R^2 predstavuje

atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl;

alebo

- R^2 spoločne so substituentom R^3 vytvára 5-členný až 6-členný kruh; prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny;

Výhodné uskutočnenie je, kde

- R^3 predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, halogénalkyl, alkoxy skupinu, a karbocyklický 7-členný až 10-členný kruh; heterocyklický 5-členný až 6-členný kruh; benzyl; aryl; alebo
- R^3 spoločne so substituentom R^2 alebo R^4 vytvára 5-členný až 6-členný kruh; prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.

A ďalšie výhodné uskutočnenie je, kde

- R^4 predstavuje atóm vodíka, alkyl, alebo spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 5-členný až 6-členný kruh; prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny alebo tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.

A ďalšie výhodné uskutočnenie je, kde

- R^5 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, alkenyl, alkynyl, fenylný, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, kde

substituenty R^{11} a R^{12} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo substituenty R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru;

A ďalšie výhodné uskutočnenie je, kde

R^6 predstavuje

atóm vodíka, halogén, cykloalkyl, alkyl, alkoxy skupinu, alkoxyalkyl,

Aryl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, alkoxy skupiny;

HET;

$-S-R^{15}$; $-SO-R^{15}$; $-SO_2-R^{15}$; $-SO_2O-R^{15}$; $-SO_2-NR^{15}R^{16}$; $-NHCO-R^{15}$; $CONR^{15}R^{16}$; $-CR'=NOR''$; $-CO-R^{15}$; $-CO_2-R^{15}$, kde

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl; a

substituenty R^{15} a R^{16} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{15} a R^{16} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, fenylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

A ďalšie výhodné uskutočnenie je, kde

R^7 predstavuje

atóm vodíka, halogén, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitro skupinu, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cyklohalogénalkyl,

$-(alkyl)_m-NR^{17}R^{18}$, $NHSO_2-R^{17}$, $-S-R^{17}$; $-SO-R^{17}$; $-SO_2-R^{17}$; $-SO_2O-R^{17}$; $-SO_2-NR^{17}R^{18}$; $-NHCOR^{17}$; $-CONR^{17}R^{18}$; $-CR'=NOR''$; $-CO-R^{17}$; $-CO_2-R^{17}$,

kde

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú alkylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

HET prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, fenylu, $SO_2NR^{17}R^{18}$;

Fenyl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z

alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, halogénu, halogénalkylu, amino skupiny, $NHCO$ -alkylu, nitro skupiny, OCF_3 , $-SO_2-NR^{17}R^{18}$, kde substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

alebo

R^7 spoločne so substituentom R^6 alebo spoločne so substituentom R^8 vytvárajú 5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr $-O-(CH_2)_n-O-$; kde index n je 1, 2 alebo 3; $-SO_2-NR-(CH_2)_n-$, kde index n je 1 alebo 2; $-SO-NR-(CH_2)_n$, kde index n je 1 alebo 2; $-SO_2-(CH_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3; $-SO-(CH_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3; $-CO-CH=CH-NH-$; $-CO-CH=CH-O-$; $-CO-(CH_2)_n-NH-$, kde index n je 1 alebo 2; $-CO-NH-(CH_2)_n$, kde index n je 1 alebo 2; $-CO-(CH_2)_2-O-$; $-O-(CH_2)_n-O-$; kde index n je 1, 2 alebo 3;

A ďalšie výhodné uskutočnenie je, kde

R^8 predstavuje

atóm vodíka, alkyl, alkoxy skupinu, hydroxyalkyl, halogén, halogénalkyl, CN, kyánoalkyl, nitro skupinu, nitroalkyl;

Fenyl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny;

HET;

$-S-R^{19}$; $-SO-R^{19}$; $-SO_2-R^{19}$; $-SO_2O-R^{19}$; $-SO_2-NR^{19}R^{20}$; $-NHCOR^{19}$; $-CONR^{19}R^{20}$; $-CR'=NOR''$; $-CO-R^{19}$; $-CO_2-R^{19}$, kde

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl; a

substituenty R^{19} a R^{20} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{19} a R^{20} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkinylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, fenylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

Obzvlášť výhodné uskutočnenia sú zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca I, kde

X predstavuje SO_2 ; Y predstavuje N a prerušovaná čiara predstavuje jednoduchú väzbu;

R^2 predstavuje H;

R^3 predstavuje cykloalkyl, karbocyklický 7-členný až 10-členný kruh; heterocyklický 5-členný až 6-členný kruh;

R^4 predstavuje H;

R^5 predstavuje H;

R^6 predstavuje atóm vodíka, alkyl alebo halogén;

R^7 predstavuje

kyánoalkyl, nitroalkyl, halogénalkyl, $-(alkyl)_m-SO-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO_2-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO_2-NR^{17}R^{18}$; $-(alkyl)_m-CONR^{17}R^{18}$; $-(alkyl)_m-CR'=NOR''$; $-(alkyl)_m-CO-R^{17}$; $-(alkyl)_m-CO_2-R^{17}$,

kde

index m je 0 alebo 1

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú alkylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

HET;

alebo

R^7 spoločne so substituentom R^6 alebo spoločne so substituentom R^8 vytvárajú 5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr

-O-(CH₂)_n-O-; kde index n je 1, 2 alebo 3; -SO₂-NR-(CH₂)_n-, kde index n je 1 alebo 2; -SO-NR-(CH₂)_n-, kde index n je 1 alebo 2; -SO₂-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3; -SO-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3; -CO-CH=CH-NH-; -CO-CH=CH-O-; -CO-(CH₂)_n-NH-, kde index n je 1 alebo 2; -CO-NH-(CH₂)_n-, kde index n je 1 alebo 2; -CO-(CH₂)₂-O-; -O-(CH₂)_n-O-; kde index n je 1, 2 alebo 3;

R^8 predstavuje

alkyl, halogén, kyánoalkyl, nitroalkyl, halogénalkyl,

-(alkyl)_m-SO- R^{17} ; -(alkyl)_m-SO₂- R^{17} ; -(alkyl)_m-SO₂-NR¹⁷ R^{18} ; -(alkyl)_m-CONR¹⁷ R^{18} ; -(alkyl)_m-CR'=NOR''; -(alkyl)_m-CO- R^{17} ; -(alkyl)_m-CO₂- R^{17} , kde

index m je 0 alebo 1;

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl, alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú alkylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom, SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

HET;

Špeciálne uskutočnenia predloženého vynálezu sú nasledujúce, ktoré sa všetky vzťahujú na vyššie uvedený vzorec 1.

Uskutočnenie vynálezu je, kde

R^3 predstavuje

atóm vodíka, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, metyl, etyl, propyl, izopropyl, CF₃,
etoxy skupinu, norbornylén, norbornán, adamantán, benzyl; fenyl;
alebo

R³ spoločne so substituentom R² alebo R⁴ a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené,
vytvárajú 5-členný kruh;

Ďalšie uskutočnenie vynálezu je, kde

R⁴ predstavuje

atóm vodíka, metyl, etyl; alebo substituent R⁴ spoločne so substituentom R³ a spoločne s
atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú 5-členný kruh;

Ďalšie uskutočnenie vynálezu je, kde

R⁵ predstavuje

atóm vodíka, chlór, bróm, metyl, fenyl, -SO₂NH₂;

Ďalšie uskutočnenie vynálezu je, kde

R⁶ predstavuje

atóm vodíka, 2-metoxifyenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, metyl, metoxy skupinu, chlór alebo
bróm;

Ďalšie uskutočnenie vynálezu je, kde

R⁷ predstavuje

atóm vodíka, chlór, bróm, metyl, 1-hydroxyetyl, acetyl, -(CH₃)C=N-OH, CONH₂, CO₂-
etyl, kyáno skupinu, fenyl, 2-*N*-acetylaminofenyl, 2-nitrofenyl, 2-metoxifyenyl, 4-
trifluórmetyl-2-metoxifyenyl, 2,4-dimetoxifyenyl, 2-*N,N*-dimetylsulfamoylfenyl, 2-
chlórfenyl, 2-fluórfenyl, 3-hydroxyfenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 2-furyl, 3-
furyl, 2-tienyl, 2-(*N*-metyl)-imidazolyl, 5-triazolyl, 4-fenyl-triazol-5-yl, 5-metyl-1,2,4-
oxadiazol-3-yl, CH₃CONH-, CH₃SO₂NH-, NO₂, SO₂OH, fenyl-SO₂-, sulfamoyl, *N,N*-
dimetylsulfamoyl, *N,N*-dietylsulfamoyl, *N*-fenyl-*N*-metyl-sulfamoyl, *N*-cyklohexyl-
sulfamoyl, -SO₂-heterocyklický kruh, pričom heterocyklické kruhy sú vybrané zo sku-
piny piperidín, pyrrolidín, 1,2,5,6-tetrahydropyridín, tetrahydrochinolín, *N*-
metylpiperazín, *N*-sulfonylmetylpiperazín, morfolín;

A ďalšie uskutočnenie vynálezu je, kde

R⁸ predstavuje atóm vodíka, metyl, hydroxymetyl, 2-metoxifyenyl, 3-metoxifyenyl, 2-pyridyl,
metoxy skupinu;

Zvlášť výhodné uskutočnenia sú zlúčeniny znázornené vyššie uvedeným vzorcom I,

kde X je SO₂ a Y je N a prerušovaná čiara predstavuje jednoduchú väzbu

a substituent R² predstavuje atóm vodíka alebo CH₃;

a substituent R³ predstavuje cyklohexyl, cyklopentyl, norbornylén, norbornán, adamantán, fenyl, etoxy skupinu;

a substituent R⁴ predstavuje atóm vodíka, alebo CH₃;

a substituent R⁵ predstavuje atóm vodíka, CH₃, fenyl, sulfamoyl, chlór, bróm,

a substituent R⁶ predstavuje atóm vodíka, CH₃, 2-metoxifyenyl, metoxy skupinu, chlór, bróm, 2-pyridyl, 3-pyridyl;

a substituent R⁷ predstavuje

atóm vodíka, chlór, bróm, metyl, 1-hydroxyetyl, acetyl, -(CH₃)C=N-OH, CONH₂, CO₂-etyl, kyáno skupinu, fenyl, 2-*N*-acetylaminofenyl, 2-nitrofenyl, 2-metoxifyenyl, 4-trifluórmetyl-2-metoxifyenyl, 2,4-dimetoxifyenyl, 2-*N,N*-dimetylsulfamoylfenyl, 2-chlórfenyl, 2-fluórfenyl, 3-hydroxyfenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 2-(*N*-metyl)-imidazolyl, 5-triazolyl, 4-fenyl-triazol-5-yl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, CH₃CONH-, CH₃SO₂NH-, NO₂, SO₂OH, fenyl-SO₂-, sulfamoyl, *N,N*-dimetylsulfamoyl, *N,N*-dietylsulfamoyl, *N*-fenyl-*N*-metyl-sulfamoyl, *N*-cyklohexyl-sulfamoyl, -SO₂-heterocyklický kruh, pričom heterocyklické kruhy sú vybrané zo skupiny piperidín, pyrrolidín, 1,2,5,6-tetrahydropyridín, tetrahydrochinolín, *N*-metyl-piperazín, *N*-sulfonylmetylpiperazín, morfolín;

R⁸ predstavuje metyl, hydroxymetyl, 2-metoxifyenyl, 3-metoxifyenyl, 2-pyridyl, metoxy skupinu,

Ďalšie špeciálne výhodné uskutočnenia vynálezu sú zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca I, kde X je SO₂ a Y je N a prerušovaná čiara predstavuje dvojité väzbu

a substituent R³ predstavuje CH₃ alebo CF₃ alebo substituent R³ spoločne so substituentom R⁴ a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvárajú

a substituenty R⁴, R⁶ a R⁸ sú všetky atómy vodíka;

a substituent R⁵ je atóm vodíka alebo halogén;

a substituent R⁷ je *N*-metylsulfamoyl, *N,N*-dimetylsulfamoyl, *N*-cyklohexylsulfamoyl, tetrahydropyridyl-sulfonyl; SO₂OH, sulfamoyl;

Ďalšie špeciálne výhodné uskutočnenia vynálezu sú zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca I, kde X je C=O a Y je N, O alebo CH; a

- R^2 predstavuje atóm vodíka; a
- R^3 predstavuje atóm vodíka, CH_3 , CF_3 , cyklohexyl, norbornylén, fenyl, etyl; a
- R^7 predstavuje atóm vodíka, *N,N*-dimetylsulfamoyl, *N*-cyklohexylsulfamoyl, tetrahydropyridyl-sulfonyl, morfolino-sulfonyl, sulfamoyl, bróm; a
- R^5 predstavuje atóm vodíka alebo bróm; a
- R^4 , R^6 a R^8 sú atóm vodíka;

Ďalšie špeciálne výhodné uskutočnenia vynálezu sú zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca I, kde X predstavuje CH_2 a Y je N; a

- R^3 predstavuje cyklohexyl alebo norbornylén; a
- R^5 predstavuje atóm vodíka alebo bróm; a
- R^7 predstavuje bróm alebo sulfamoyl; a
- R^2 , R^4 , R^6 a R^8 sú všetky atóm vodíka;

Ďalšie špeciálne výhodné uskutočnenia vynálezu sú zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca I, kde X predstavuje SO_2 a Y predstavuje NH; a prerušovaná čiara nie je prítomná a R^2 , R^4 , R^5 a R^8 sú atóm vodíka;

- R^3 predstavuje cyklohexyl, metyl alebo atóm vodíka; a
- R^7 predstavuje *N,N*-dimetylsulfamoyl, tetrahydropyridyl-sulfonyl, bróm; a
- R^6 predstavuje bróm alebo atóm vodíka;

Ďalšie špeciálne výhodné uskutočnenia vynálezu sú zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca I, kde X je SO_2 a N je $-NHCH_2-$; a substituent R^3 predstavuje 3-metylbut-2-yl, fenyl alebo cyklohexyl; a substituent R^7 predstavuje 1-piperidino-sulfonyl.

Najvýhodnejšie uskutočnenia vynálezu sú zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca I, kde zlúčeniny sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

- 2-Cyklohexyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolínu;
- 2-Fenyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolínu;
- 2-Metyl-3,4-dihydro-1,3-benzoxazin-4-ónu;
- 2-Fenyl-3,4-dihydro-1,3-benzoxazin-4-ónu;
- 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenzo[e]pyrolo[1,2-*b*]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu;
- 2-Etyl-2-metyl-3,4-dihydro-1,3-benzoxazin-4-ónu;
- 3-Cyklohexyl-6-(2-metoxifynyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;

- 3-Cyklohexyl-6-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-6-(3-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(1-hydroxyetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(1-hydroxyiminoetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-karbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-etoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-kyáno-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-acetamidofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-nitrofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-metoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-metoxy-4'-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2',4'-dimetoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-(*N,N*-dimetylsulfamoyl)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-chlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-fluórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(3'-hydroxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(3'-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-pyrimidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-furyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(3'-furyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-tienyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(1-metyl-1*H*-2-imidazolyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(1',2',3'-triazol-4'-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(5'-fenyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(5'-metyl-1',2',4'-oxadiazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-acetamido-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;

- 3-Cyklohexyl-7-metylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-fenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 2-Cyklohexyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinazolínsulfónamid;
- 3-Cyklohexyl-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Metyl-7-dimetylsulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 2-Cyklohexyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinazolin-*N,N*-dimetylsulfónamid;
- 3-Cyklohexyl-7-dimetylaminosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-*N*-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(*N,N*-diethylamino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-pyrolidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Metyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklopropyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Izopropyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Propyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Benzyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklopentyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(1',2',3',6'-tetrahydropiperidino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(*N*-metyl-*N*-fenylamino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(1'-(1',2',3',4'-tetrahydrochinoliny))sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(4'-metylpiperazino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-(4'-metylsulfonylpiperazino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-7-bróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;

- 2-Metyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-N,N-dimetylsulfónamidu;
- 2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolínsulfónamidu;
- 2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-N,N-dimetylsulfónamidu;
- 2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-1',2',3',5'-tetrahydropiperidinosulfónamidu;
- 2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-N-cyklohexylsulfónamidu;
- 2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-morfolinosulfónamidu;
- 2-Cyklohexyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-N,N-dimetylsulfónamidu;
- 3-Metyl-7-sulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Metyl-7-dimetylsulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Metyl-7-(1',2',3',6'-tetrahydropiperidino)sulfonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Metyl-7-cyklohexylsulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Trifluórmetyl-7-dimetylsulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolínsulfónovej kyseliny;
- 3-Cyklohexyl-8-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-8-hydroxymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-8-(2-metoxifynyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-8-(3-metoxifynyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-8-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 5,7-Dibróm-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-2-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 3-Cyklohexyl-4-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
- 7-Metylsulfonylamino-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu;
- 7-Sulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu;
- 7-Metylsulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu;
- 7-Cyklohexylsulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu;
- 7-Dimetylsulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu;
- 7-Metylsulfamoyl-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu;

7-Dimetylsulfamoyl-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-*c*]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu;
 7-Cyklohexylsulfamoyl-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-*c*]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu;
 7-(1',2',3',6'-Tetrahydropiperidino)sulfonyl-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-*c*]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu;
 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-7-(*N,N*-dietylsulfamoyl)-5-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-difenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-disulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-dichlór-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 5-Bróm-3-cyklohexyl-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 2-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-6,8-dibróm-1,2,3,4-tetrahydrochinazolínu;
 2-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-6,8-dibróm-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolínu;
 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 5,7-Dibróm-3-bicyklo[2,2,1]heptan-2'-yl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Adamantyl-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Fenyl-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Etoxy-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Metyl-5,7-dibróm-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-6-metyl-7-(2'-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-6-metyl-7-(4'-triazolyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-6-metyl-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklopentyl-6-metyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-6-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-6-(2-metoxifenyl)-7-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;

3-Cyklohexyl-6-metoxý-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-7,8-etyléndioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-cyklohexyl-6,7-etyléndioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-6-chlór-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Fenyl-6-chlór-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-6-bróm-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotia-diazín-1,1-dioxidu;
 2-Cyklohexylmetylamino-5-N,N-dimetylsulfamoylbenzénsulfónamidu;
 2-Etylamino-7-(1',2',3',6'-tetrahydropiperidino)sulfonylbenzénsulfónamidu;
 3-izobutyl-8-(piperidinosulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-7-cyklopentylsulfinyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-7-cyklopentyisulfinyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu;
 3-Cyklohexyl-7-cyklopentylsulfinyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu; alebo
 3-Cyklohexyl-7-cyklopentylsulfinyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu alebo
 ich farmaceuticky prijateľných solí.

Farmaceuticky prijateľné soli

Chemická zlúčenina vynálezu môže byť pripravená v akejkol'vek forme vhodnej pre zamýšľanú aplikáciu. Vhodné formy zahŕňujú farmaceuticky (t. j. fyziologicky) prijateľné soli a prekursori liečiva chemickej zlúčeniny vynálezu.

Priklady farmaceuticky prijateľných adičných solí zahŕňujú, ale nie je to nijako limitované, netoxické anorganické a organické adičné soli s kyselinou ako napr. acetát odvodený od kyseliny octovej, akonitát odvodený od kyseliny akonitovej, askorbát odvodený od kyseliny askorbovej, benzénsulfonát odvodený od benzénsulfónovej kyseliny, benzoát odvodený od benzoovej kyseliny, cinnamát odvodený od kyseliny škoricovej, citrát odvodený od citrónovej kyseliny, embonát odvodený od embónovej kyseliny, enantát odvodený od enantovej kyseliny, formiát odvodený od kyseliny mravčej, fumarát odvodený od fumarovej kyseliny, glutamát odvodený od glutamovej kyseliny, glykolát odvodený od glykolovej kyseliny, hydrochlorid odvodený od chlorovodíkovej kyseliny, hydrobromid odvodený od bromovodíkovej kyseliny, laktát odvodený od kyseliny mliečnej, maleát odvodený od kyseliny maleínovej, malonát od-

vodený od malónovej kyseliny, mandelát odvodený od mandľovej kyseliny, metánsulfonát odvodený od metánsulfónovej kyseliny, naftalén-2-sulfonát odvodený od naftalén-2-sulfónovej kyseliny, nitrát odvodený od kyseliny dusičnej, perchlorát odvodený od kyseliny chloristej, fosfát odvodený od ortofosforečnej kyseliny, ftalát odvodený od ftalovej kyseliny, salicylát odvodený od salicylovej kyseliny, sorbát odvodený od sorbovej kyseliny, stearát odvodený od stearovej kyseliny, sukcinát odvodený od sukcinovej kyseliny, sulfát odvodený od kyseliny sírovej, tartrát odvodený od tartarovej kyseliny, toluén-p-sulfonát odvodený od p-toluénsulfónovej kyseliny, atď. Také soli môžu byť pripravené postupmi známymi a opísanými v doterajšom stave techniky.

Ďalšie kyseliny ako napr. kyselina oxalová, ktorá nemôže byť považovaná za farmaceuticky prijateľnú, môžu byť užitočné pri príprave solí použiteľných ako medziprodukty pri získaní chemickej zlúčeniny vynálezu a jej farmaceuticky prijateľnej adičnej soli s kyselinou.

Soli kovov chemickej zlúčeniny vynálezu zahŕňujú soli alkalických kovov ako napr. sodná soľ chemickej zlúčeniny vynálezu obsahujúcej karboxy skupinu.

Chemická zlúčenina vynálezu môže byť pripravená v rozpustných alebo nerozpustných formách spoločne s farmaceuticky prijateľnými rozpúšťadlami akými sú napr. voda, etanol, a podobne. Rozpustné formy môžu tiež zahŕňať hydratované formy ako napr. monohydrát, dihydrát, hemihydrát, trihydrát, tetrahydrát, a podobne. Všeobecne sú na účely tohto vynálezu rozpustné formy považované za ekvivalentné k nerozpustným formám.

Definície substituentov

Halogén je fluór, chlór, bróm alebo jód.

Alkyl znamená nerozvetvený alebo rozvetvený reťazec majúci 1 až 6 atómov uhlíka alebo cyklický alkyl majúci 1 až 7 atómov uhlíka, zahrňujúci, ale nie je to nijako limitované, metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, *tert*-butyl, pentyl, hexyl; metyl, etyl, propyl a izopropyl sú výhodné skupiny.

Halogénalkyl znamená vyššie uvedený alkyl substituovaný jedenkrát alebo viackrát vyššie definovaným halogénom. Výhodné uskutočnenia sú CF_3 , C_2F_5 , CH_2Cl , CHCl_2 , $-\text{CHFCH}_2\text{F}$, $-\text{CHClCH}_2\text{Cl}$;

Cykloalkyl znamená cyklický alkyl majúci 3 až 7 atómov uhlíka ako napr. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl.

Cykloalkylalkyl znamená vyššie uvedený cyklický alkyl a vyššie uvedený alkyl, pričom alkyl môže byť považovaný za substituenta na cykloalkyle a naopak. Výhodné skupiny sú C_{3-6} -cykloalkylu a C_{1-4} -alkylu ako napr. $-(\text{CH}_2)$ -cyklopropyl, -cyklopropyl- $(\text{C}_{1-4}$ -alkyl), $-(\text{CH}_2)_n$ -cyklohexyl, -cyklohexyl- $(\text{C}_{1-4}$ -alkyl), $(\text{C}_{1-4}$ -alkyl)-cyklobutyl, -cyklobutyl- $(\text{C}_{1-4}$ -alkyl) $-(\text{C}_{1-4}$ -alkyl)cyklopentyl, -cyklopentyl- $(\text{C}_{1-4}$ -alkyl), $-(\text{C}_{1-4}$ -alkyl)cyklohexyl, cyklohexyl- $(\text{C}_{1-4}$ -alkyl)

Halogéncykloalkyl znamená vyššie uvedený cyklický alkyl, ktorý je substituovaný jedným alebo viac vyššie uvedeným halogénom zahrnujúci, ale nie je to nijako limitované, chlór-cyklopropyl, fluórcyklopropyl, jódcyklopropyl, dichlórcyklopropyl, difluórcyklopropyl, chlór-cyklobutyl, fluórcyklobutyl, chlór-cyklopentyl, fluórcyklopentyl, jódcyklohexyl, chlór-cyklohexyl, fluórcyklohexyl, dichlórcyklohexyl, difluórcyklohexyl, jódcyklohexyl. Výhodným uskutočnením je monosubstituovaný a disubstituovaný cykloalkyl majúci 3 až 6 atómov uhlíka ako napr. dichlórcyklopropyl, difluórcyklopropyl, chlór-cyklohexyl, fluórcyklohexyl, jódcyklohexyl, chlór-cyklopentyl, fluórcyklopentyl.

Alkenyl znamená nerozvetvený alebo rozvetvený reťazec majúci 2 až 6 atómov uhlíka obsahujúci jednu trojitú väzbu zahrnujúci, ale nie je to nijako limitované, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl a 3-butenyl.

Alkynyl znamená nerozvetvený alebo rozvetvený reťazec majúci 2 až 6 atómov uhlíka obsahujúci jednu trojitú väzbu a zahrnujúci, ale nie je to nijako limitované, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl a 3-butylnyl.

Alkoxy skupina je O-alkyl, kde alkyl je definovaný vyššie.

Alkoxyalkyl je -alkyl-O-alkyl, kde alkyl je definovaný vyššie.

Hydroxyalkyl je vyššie definovaný alkyl substituovaný skupinou OH;

Amino skupina je NH_2 alebo NH-alkyl alebo N-(alkyl)₂, kde alkyl je definovaný vyššie.

Alkylamino skupina je vyššie definovaný alkyl, ktorý je substituovaný vyššie definovanou amino skupinou. Výhodné uskutočnenia sú $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{CH}-\text{N}(\text{alkyl})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;

Kyáno skupina je CN;

Kyánoalkyl je vyššie definovaný alkyl substituovaný skupinou CN;

Nitro skupina je $-\text{NO}_2$;

Nitroalkyl je vyššie definovaný alkyl substituovaný vyššie definovanou nitro skupinou.

Tio skupina je SH alebo S-alkyl, kde alkyl je definovaný vyššie;

Alkyltio skupina je vyššie definovaný alkyl substituovaný vyššie definovanou tio skupinou.

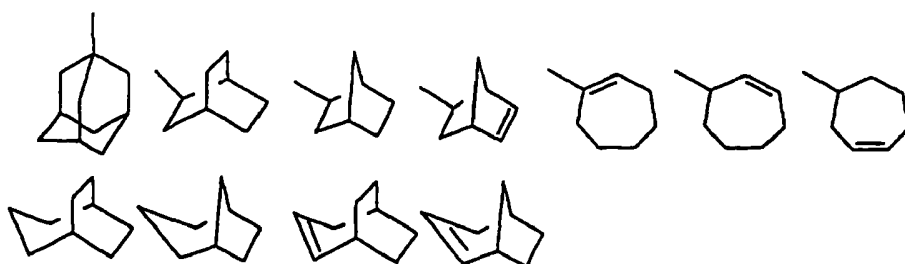
Acyl je $(\text{C}=\text{O})-\text{R}^\circ$ alebo $(\text{C}=\text{S})-\text{R}^\circ$, kde substituent R° je alkyl; fenyl, ktorý môže byť substituovaný jedným alebo viac substituentami vybraným zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, CF_3 , NO_2 , amino skupiny, alkylu, alkoxy skupiny, fenylu a $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, kde substituenty R' a R'' každý nezávisle sú atóm vodíka alebo alkyl alebo kde substituenty R' a R'' spoločne sú $(\text{CH}_2)_m$, kde index m je 2, 3, 4, 5, alebo 6; alebo substituent R° je benzyl; alebo $\text{NR}^{\text{III}}\text{R}^{\text{IV}}$ každý nezávisle sú atóm vodíka alebo alkyl alebo kde substituenty R^{III} a R^{IV} spoločne sú $(\text{CH}_2)_p$, kde index p je 2, 3, 4, 5 alebo 6.

Acylamino skupina je acyl-NH-, kde acyl je definovaný vyššie.

Aryl je aromatický karbocyklický kruh ako napr. fenyl alebo bifenyl a kondenzovaný karbocyklický kruh ako napr. naftyl;

HET je 5-členný až 6-členný cyklický heteroaryl a zahrnuje napr. oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, izoxazol-3-yl, izoxazol-4-yl, izoxazol-5-yl, tiazol-2-yl, tiazol-4-yl, tiazol-5-yl, izotiazol-3-yl, izotiazol-4-yl, izotiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-tiadiazol-3-yl, 1,2,4-tiadiazol-5-yl, 1,2,5-oxadiazol-3-yl, 1,2,5-oxadiazol-4-yl, 1,2,5-tiadiazol-3-yl, 1,2,5-tiadiazol-4-yl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 3-pyridaziny, 4-pyridaziny, 2-pyraziny, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl a 4-pyrazolyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, pyrolyl, pyrolidyl, imidazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, tienyl, izooxazolyl, pyrimidyl, pyrazol, triazolyl. Zvlášť výhodné heteroaryly vynálezu sú pyridyl, pyrimidyl, triazol, furyl, tienyl, oxadiazolyl, imidazolyl;

Karbocyklická 7-členná až 12-členná kruhová štruktúra zahrnuje monocyklické, bicyklické a tricyklické štruktúry. Výhodné uskutočnenia sú 7-členné až 10-členné kruhové štruktúry ako napr.



heterocyklická 3-členná až 8-členná kruhová štruktúra zahrnuje čiastočne alebo úplne nasýtenú heterocyklickú kruhovú štruktúru ako napr. aziridín, pyrrolidín, piperidín, piperazín, homopiperidín, homopiperazín, azacyklooktán, 1,3-diazacyklooktán, 1,4-diazacyklooktán, tetrahydrofuran, tetrahydrotiofén, morfolín, tetrahydropyridín a zlúčeniny ako napr.



Výhodné uskutočnenia sú 5-členné až 6-členné kruhy obsahujúce aspoň jeden dusík ako napr. pyrrolidín, piperidín, piperazín, morfolín, tetrahydropyridín.

Opísané 4-členné až 7-členné kruhy kondenzované na kruhovú štruktúru vzorca I, vytvorené medzi substituentami R^2 a R^3 alebo R^3 a R^4 alebo R^5 a R^6 alebo R^6 a R^7 alebo R^7 a R^8

sú karbocyklické kruhy prípadne obsahujúce heteroatóm a prípadne obsahujúce karbonylovú skupinu. Výhodné kruhy sú 5-členné a 6-členné karbocyklické kruhy;

Kruhy vytvorené medzi substituentami R^7 a R^6 alebo R^8 sú 5-členné alebo 6-členné a obsahujú O, C=O, S=O alebo SO₂ skupiny a prípadne obsahujú dusík.

Výhodné kruhy sú -O-(CH₂)_n-O-; kde index n je 1, 2 alebo 3; -SO₂-NR-(CH₂)_n-, kde index n je 1 alebo 2; -SO-NR-(CH₂)_n-, kde index n je 1 alebo 2; -SO₂-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3; -SO-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3; -CO-CH=CH-NH-; -CO-(CH₂)_n-NH-, kde index n je 1 alebo 2; -CO-NH-(CH₂)_n-, kde index n je 1 alebo 2; -CO-(CH₂)₂-O-;

Zlúčeniny tohto vynálezu môžu existovať v nesolvatovaných, ako aj v solvatovaných formách s farmaceuticky prijateľnými rozpúšťadlami akými sú napr. voda, etanol, a podobne. Všeobecne sú pre účely tohto vynálezu solvatované formy považované za ekvivalentné k nesolvatovaným formám.

Stérické izoméry

Chemické zlúčeniny predloženého vynálezu môžu existovať v (+) a (-) formách, ako aj v racemických formách. Racemáty týchto izomérov a jednotlivé izoméry sú v rozsahu predloženého vynálezu.

Racemické formy môžu byť rozlíšené na optické antipódy známymi spôsobmi a technikami. Jeden spôsob separovania diastereoizomérnych solí je použitie opticky aktívnej kyseliny a uvoľnenie opticky aktívnej zlúčeniny aminu reakciou s bázou. Ďalší spôsob pre rozlíšenie racemátov na optické antipódy je založený na chromatografii na opticky aktívnej matici. Racemické zlúčeniny predloženého vynálezu môžu byť takto rozlíšené na svoje optické antipódy, napr. frakčnou kryštalizáciou d- alebo l- (tartráty, mandeláty alebo gáforsulfonát) solí.

Chemické zlúčeniny predloženého vynálezu môžu tiež byť rozlíšené tvorením diastereoizomérnych amidov reakciou chemických zlúčenín predloženého vynálezu s opticky aktívnou aktivovanou karboxylovou kyselinou ako napr. odvodené od (+) alebo (-) fenylalanínu, (+) alebo (-) fenylglycínu, (+) alebo (-) kyseliny kamfánovej alebo tvorením diastereoizomérnych karba-

mátov reakciou chemických zlúčenín predloženého vynálezu s opticky aktívnym chlórformiátom, a podobne.

Ďalšie spôsoby na rozlíšenie opticky aktívnych izomérov sú známe v odbore. Také spôsoby sú opísané v *Jaques J, Collet A, & Wilen S* v: "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Navyše, niektoré chemické zlúčeniny vynálezu, ktoré sú oxímy, môžu takto existovať vo dvoch formách, syn- a anti- forme (Z-forma a E-forma), v závislosti od usporiadania substituentov na dvojitej väzbe $-C=N-$. Chemická zlúčenina predloženého vynálezu tak môže byť syn-forma alebo anti-forma (Z-forma a E-forma) alebo môže byť ich zmes.

Zlúčenina vynálezu zahŕňa, tam kde je to možné, endo-formy a exo-formy a tautoméry.

Farmaceutické prípravky

Aspekt vynálezu poskytuje nové farmaceutické prípravky obsahujúce terapeuticky účinné množstvo chemickej zlúčeniny vynálezu a použitie zlúčenín vynálezu na výrobu liečivého prípravku zameraného na ošetrovanie špecifických ochorení a porúch.

Zatiaľ čo chemická zlúčenina vynálezu na použitie pri terapii môže byť aplikovaná vo forme neupravenej chemickej zlúčeniny, je preferované vnesenie aktívnej zložky, prípadne vo forme fyziologicky prijateľnej soli, do farmaceutického prípravku spoločne s jedným alebo viac pomocnými látkami, excipientami, nosičmi, puframi, riedidlami a/alebo inými obvyklými farmaceutickými pomocnými prostriedkami.

Vo výhodnom uskutočnení poskytuje vynález farmaceutické prípravky obsahujúce chemickú zlúčeninu vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej derivát spoločne s jedným alebo viac farmaceuticky prijateľnými nosičmi a prípadne ďalšími terapeutickými a/alebo profylaktickými zložkami. Nosič(e) musia byť "prijateľné" v zmysle zlučiteľnosti s ďalšími zložkami prípravku a nesmú byť škodlivé pre príjemcu.

Farmaceutické prípravky vynálezu môžu byť také, ktoré sú vhodné na perorálnu, rektálnu, bronchiálnu, nazálnu, miestnu (vrátane bukalných a sublingválnych), transdermálnu, vaginálnu alebo parenterálnu (vrátane kožných, subkutánnych, intramuskulárnych a intravenózných injekcií) aplikáciu alebo také, ktoré sú vo vhodnej forme na aplikáciu inhaláciou alebo insufláciou.

Chemická zlúčenina vynálezu spoločne s konvenčným adjuvans, nosičom alebo riedidlom môže byť takto vložená do formy farmaceutických prípravkov a ich jednotkových dávok. Také formy zahŕňujú tuhé látky a najmä tablety, plnené kapsuly, práškové a peletové formy, a tekutiny, najmä vodné alebo bezvodé roztoky, suspenzie, emulzie, liečebné nápoje, a kapsuly plnené rovnako, všetky na perorálne použitie, rektálne čapíky na rektálnu aplikáciu, a sterilné injektovateľné roztoky na parenterálne použitie. Také farmaceutické prípravky a ich jednotkové dávkovacie formy môžu obsahovať konvenčné zložky v konvenčných dávkach bez alebo s ďalšími aktívnymi zlúčeninami alebo zložkami a také jednotkové dávkovacie formy môžu obsahovať akékoľvek účinné množstvo aktívnej zložky úmerné zamýšľanému použitiu rozmedzia dennej dávky.

Chemická zlúčenina predloženého vynálezu môže byť aplikovaná v širokom rozmedzí perorálnych a parenterálnych foriem dávky. Odbornej verejnosti bude zrejmé, že nasledujúce formy dávky môžu obsahovať ako aktívnu zložku buď chemickú zlúčeninu vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnú soľ chemickej zlúčeniny vynálezu.

Pri príprave farmaceutických prípravkov z chemickej zlúčeniny predloženého vynálezu môžu byť farmaceuticky akceptovateľné nosiče buď tekuté alebo tuhé látky. Tuhé formy prípravkov zahŕňujú prášky, tablety, pilulky, kapsuly, tobolky, rektálne čapíky a dispergovateľné granuly. Tuhý nosič môže byť jedna alebo viac látok, ktoré môžu fungovať tiež ako riedidlá, chuťové prísady, solubilizátory, lubrikans, suspenďačné prostriedky, spojivá, konzervačné látky, agens zaistujúce rozpad tablety po požití alebo látka používaná na mikrozapuzdrenie.

V práškoch je nosič jemne delená tuhá látka, ktorá je v zmesi s jemne delenou aktívnou zložkou.

V tabletách je aktívna zložka zmiešaná s nosičom majúcim potrebnú väzobnú kapacitu vo vhodných dávkach a je lisovaná na požadovanú formu a veľkosť.

Prášky a tablety výhodne obsahujú od 5 % alebo 10 % až do asi 70 % aktívnej zložky. Medzi vhodné nosiče patrí uhličitan horečnatý, stearát horečnatý, mastenec, cukor, laktóza, pektín, dextrín, škrob, želatína, tragan, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza sodná, vosky s nízkou teplotou topenia, kakaový tuk, a podobne. Termín "prípravok" sa vzťahuje na spojovanie aktívnej zložky s látkou určenou pre mikrozapuzdrenie ako nosičom zaisťujúcim kapsulu, v ktorej je aktívna zložka, bez alebo s nosičmi, obklopená nosičom, ktorý je tak s ňou viazaný. Podobne sú zahrnuté tobolky a pastilky. Tablety, prášky, kapsuly, pilulky, tobolky a pastilky môžu byť používané ako tuhé formy vhodné na perorálnu aplikáciu.

Na pripravenie rektálnych čapíkov sa najprv vosky s nízkou teplotou topenia, ako napr. zmes glyceridu mastnej kyseliny alebo kakaový tuk, rozpustia a aktívna zložka sa homogénne disperguje miešaním. Tekutá homogénna zmes sa potom naleje do formy s vyhovujúcou veľkosťou, nechá sa ochladiť a tým stuhnúť.

Prípravky vhodné na vaginálnu aplikáciu môžu byť pesary, tampóny, krémy, pasty, peny alebo spreje obsahujúce popri aktívnej zložke také nosiče, o ktorých je známe z doterajšieho stavu techniky, že sú vhodné.

Tekuté prípravky zahŕňujú roztoky, suspenzie a emulzie, napr. vodu alebo roztoky voda-propylénglykol. Napríklad parenterálne injikované tekuté prípravky môžu byť pripravované ako roztoky vo vodnom roztoku polyetylénglykolu.

Chemická zlúčenina podľa predloženého vynálezu tak môže byť pripravená pre parenterálnu aplikáciu (napr. injekciou, napr. bolusovou injekciou alebo kontinuálnou infúziou) a môže byť prítomná v jednotkovej dávkovacej forme v ampulách, predplnených injekčných striekačkách, slabej infúzii alebo vo viacdávkovacích zásobníkoch s pridaným konzervačným agens. Prípravky môžu byť také formy ako napr. suspenzie, roztoky alebo emulzie v olejovom alebo vodnom nosiči a môžu obsahovať agens na vytvorenie prípravku ako napr. suspenďačné, stabilizačné a/alebo dispergačné prostriedky. Alebo inak môže byť pred použitím aktívna zložka vo forme prášku na pripravenie s vhodným nosičom, napr. sterilnou vodou bez pyrogénu, získaná aseptickou izoláciou sterilnej tuhej látky alebo lyofilizáciou z roztoku.

Vodné roztoky vhodné na perorálne použitie môžu byť pripravené rozpustením aktívnej zložky vo vode a podľa potreby pridaním vhodnej farbiacej látky, chuťovej prísady, stabilizačného prostriedku a zahusťovacieho prostriedku.

Vodné suspenzie vhodné na perorálne použitie môžu byť vytvorené rozptýlením jemne oddelenej aktívnej zložky vo vode s viskóznou látkou, ako sú napr. prírodné alebo syntetické gumovité látky, živice, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza sodná alebo ďalšie dobre známe suspenzačné prostriedky.

Tiež sú zahrnuté prípravky v pevnej forme, ktoré sú určené na konvertovanie, krátko pred použitím, na prípravky v tekutej forme na perorálnu aplikáciu. Také tekuté formy zahŕňujú roztoky, suspenzie a emulzie. Tieto prípravky môžu obsahovať, okrem aktívnej zložky, farbiace látky, chuťové prísady, stabilizačné prostriedky, pufry, umelé a prírodné sladidlá, dispergátory, zahusťovacie prípravky, rozpúšťacie prostriedky, a podobne.

Pre miestnu aplikáciu na epidermis môže byť chemická zlúčenina podľa vynálezu pripravená ako masť, krémy alebo lotion alebo ako transdermálna náplasť. Masti a krémy môžu byť pripravené napr. s vodnou alebo olejovitou bázou s pridaním vhodného zahusťovacieho prostriedku a/alebo želatinizujúcich aditív. Lotion môže byť pripravený s vodnou alebo olejovitou bázou a všeobecne bude tiež obsahovať jeden alebo viaceré emulgátory, stabilizátory, dispergátory, suspenzačné prípravky, zahusťovadlá alebo farbiace látky.

Prípravky vhodné pre miestnu aplikáciu v ústach zahŕňujú tabletky obsahujúce aktívnu zložku v aromatizovanej báze, obvykle sacharóze a živici alebo tragante; pastilky obsahujúce aktívnu zložku v inertnej báze ako napr. želatína a glycerol alebo sacharóza a živica; a ústne vody obsahujúce aktívnu zložku vo vhodnom tekutom nosiči.

Roztoky alebo suspenzie sú aplikovateľné priamo do nazálnej kavity konvenčnými prostriedkami, napr. kvapátkom, pipetou alebo sprejom. Prípravky môžu byť poskytované v jednorazovej dávke alebo viacdávkových formách. Tieto v prípade kvapiek alebo pipiet môžu byť podané aplikáciou vhodného, vopred stanoveného objemu roztoku alebo suspenzie. V prípade spreja môže byť dávkovanie podané pomocou striekacieho čerpadla s dávkovacím rozprašovaním

Aplikácia do respiračných ciest môže byť tiež dosiahnutá prostriedkami aerosólového podania, pri ktorom je aktívna zložka v natlakovanom balení spolu s vhodnou hnacou látkou takou ako freón (CFC), napr. dichlórdifluórmétán, trichlórfuórmétán, alebo dichlórtetrafluóretán, oxid uhličitý alebo ďalšie vhodné plyny. Aerosól môže vhodne obsahovať tiež povrchovo aktívnu látku ako napr. lecitín. Dávka lieku môže byť regulovaná zabezpečením dávkovacieho uzáveru.

V inom spôsobe môžu byť aktívne zložky poskytnuté vo forme suchého prášku, napr. prášková zmes zlúčeniny vo vhodnej báze prášku ako napr. laktóza, škrob, deriváty škrobu ako napr. hydroxypropylmetylcelulóza a polyvinylpyrolidón (PVP). Vhodný práškový nosič vytvára gél v nazálnej kavite. Práškový prípravok môže byť prítomný v jednotkovej dávkovacej forme napr. v kapsulách alebo náplniach, ako sú napr. želatína, alebo mäkké priehľadné balenia, z ktorých môže byť prášok aplikovaný pomocou inhalačného prístroja.

V prípravkoch určených na aplikovanie do respiračných ciest, vrátane intranazálnych prípravkov, budú mať zlúčeniny všeobecne malú veľkosť častíc napr. v ráde 5 mikrometrov alebo menej. Taká veľkosť častíc môže byť získaná pomocou prostriedkov známych v tomto odbore, napr. rozomletím na jemné častičky.

Keď je požadované, môžu byť používané prípravky prispôsobené na poskytovanie postupného uvoľňovania aktívnej zložky.

Farmaceutické prípravky sú výhodne v jednotkových dávkovacích formách. V takých formách je prípravok delený do jednotkových dávok obsahujúcich zodpovedajúce množstvo aktívnej zložky. Jednotková dávkovacia forma môže byť balený prípravok, balenie obsahujúce malé množstvo prípravku, napr. tablety, kapsuly a prášky v tubách alebo v ampulách. Jednotková dávkovacia forma môže byť tiež kapsula, tableta, tobolka alebo pastilka samotná, alebo môže byť patričný počet akýchkoľvek z týchto foriem v zbalenej forme.

Preferované prípravky sú tablety alebo kapsuly na perorálnu aplikáciu a tekutiny pre intravenóznú aplikáciu a trvalú infúziu.

Aplikovaná dávka musí byť samozrejme starostlivo upravená podľa veku, váhy a stavu pacienta, ktorý je ošetrovaný, ako aj podľa spôsobu aplikácie, dávkovacej formy a režimu a požadovaného výsledku.

Aktívna zložka môže byť aplikovaná naraz alebo v niekoľkých dávkach denne. Vyhovujúci výsledok môže byť v určitých prípadoch získaný pri tak nízkej dávke ako je 0,1 µg/kg i.v. a 1 µg/kg p.o. Horná hranica rozpätia dávky sa považuje okolo 10 mg/kg i.v. a 100 mg/kg p.o. Preferované rozpätia sú od asi 0,1 µg/kg do asi 10 mg/kg/denne i.v. a od asi 1 µg/kg do asi 100 mg/kg/denne p.o.

Spôsob ošetrovania

Zlúčeniny predloženého vynálezu sú stimulátory AMPA receptora, a preto sú použiteľné pri ošetrovaní oblasti porúch a ochorení, ktoré sú vnímavé na modulátory AMPA receptora. Ako uskutočnenie vynálezu sú ochorenia, ktoré sú vnímavé na pozitívnu moduláciu AMPA receptora. Zlúčeniny môžu byť používané pri ošetrovaní, prevencii, profylaxii alebo zmiernení ochorení, porúch alebo stavov centrálnej nervovej sústavy ako sú napr.: neurodegeneratívne poruchy, kognitívne alebo pamäťové dysfunkcie, poruchy pamäti a učenia sa, porucha pozornosti, poruchy pamäti alebo učenia v dôsledku starnutia, traumy, mŕtvice, epilepsie; Alzheimerova choroba, depresia, schizofrénia, strata pamäti, demencia spôsobená AIDS, senilná demencia, deficit učenia, kognitívny deficit, sexuálna dysfunkcia, psychotické poruchy, intelektuálne poruchy, schizofrénia, depresia alebo autizmus, nedostatok pozornosti, alebo ochorenia alebo poruchy v dôsledku neurotoxických agens, intoxikácie alkoholom, zneužitia látky, chirurgie srdcového bypassu alebo ischémie mozgu. Vhodné rozpätie dávky je 0,1 - 500 miligramov denne a zvlášť 10 - 70 miligramov denne, aplikované jeden alebo dvakrát denne, závislé ako obvykle od správneho spôsobu podania, formy podania, indikácii zvoleného spôsobu podania, od príslušného subjektu a telesnej váhy príslušného subjektu a od ďalších priorít a praxe lekára alebo veterinára.

I.p. znamená intraperitoneálne, čo je dobre známy spôsob podania.

P.o. znamená perorálne, čo je tiež dobre známy spôsob podania.

Vynález potom zahŕňa nasledujúce, samotné alebo v kombinácii:

Použitie vyššie uvedenej zlúčeniny na výrobu liečivého prípravku určeného na ošetrovanie ochorení, ktorá sú vnímavé na moduláciu AMPA receptora.

Vyššie uvedené použitie, kde ochorením sú poruchy pamäti alebo učenia, psychotické poruchy, sexuálna dysfunkcia, intelektuálne poruchy, schizofrénia, depresia, autizmus, Alzheimerova choroba, deficit učenia, deficit pozornosti, strata pamäti alebo senilná demencia; alebo poruchy alebo ochorenia vyplývajúce z traumy, mŕtvice, epilepsie, Alzheimerovej choroby, neurotoxických agens, starnutia, neurodegeneratívnych porúch, intoxikácie alkoholom, zneužitia látky, chirurgie srdcového bypassu alebo ischémie mozgu.

Biológia

Stanovenie *in vitro* inhibície väzby ^3H -AMPA

L-glutamát (GLU) je hlavný excitačný nervový mediátor v centrálnej nervovej sústave cicavcov. Z elektrofyzilogických a väzobných štúdií vyšlo najavo, že sú aspoň tri podtypy GLU receptorov, predbežne označené N-metyl-D-aspartát (NMDA), chischalát a kainát receptory. Podtypy GLU receptorov ktoré reagujú na chischalát a kainát sa často ako skupina nazývajú non-NMDA receptory. Štúdie väzby receptora použitím značených agonistov ^3H -AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolpropiónovej kyseliny) (pre chischalát receptory) a ^3H -kainátu (pre kainát receptory) ukázali rôzne selektivity antagonistov a miestny výskyt. Niekoľko rokov je známe, že AMPA je silný a selektívny agonista v tradične označovaných chischalát receptoroch. Aktivácia chischalát receptorov pomocou AMPA je spojená so vstupom Na^+ a výstupom K^+ , čo vedie k depolarizácii.

Non-NMDA receptory boli nedávno preklasifikované, aby zahrnovali aktivovaný metabotrópny typ receptora chischalátu, spojený s metabolizmom inozitoltrifosfátu a diacylglycerátu. AMPA neinteraguje s metabotrópnym chischalát receptorom, ale iba s ionotrópnym chischalát receptorom. Selektívna aktivácia metabotrópneho typu bola nárokováná pre trans-ACPD. V súčasnej dobe boli opísané silné a kompetitívne antagonisty CNQX a NBQX non-NMDA receptora a o CNQX bolo uverejnené, že neblokuje účinok chischalátu na metabotrópnom podtype receptora. ^3H -AMPA je selektívny rádioligand na značenie ionotrópných chischalát (AMPA) receptorov.

Príprava tkanív

Prípravy sa uskutočňujú pri teplote 0 – 4 °C, keď nie je uvedené inak. Mozgová kôra zo samcov krýs kmeňa Wistar (150 - 200 g) sa homogenizuje počas doby 5 - 10 sekúnd v 20 ml Tris-HCl (30 mM, pH 7,4) použitím homogenizéra Ultra-Turrax. Suspenzia sa odstreďuje pri 27 000 x g počas 15 minút a pelety sa trikrát premyjú pufrum (odstreďovaný pri 27 000 x g počas 10 minút). Omyté pelety sa homogenizujú v 20 ml pufru a inkubujú vo vodnom kúpeli (37°C) počas 30 minút na odstránenie endogénneho glutamátu a potom sa odstreďujú počas 10 minút pri 27 000 x g. Pelety sa potom resuspendujú v 30 ml pufru a preparát sa zmrazí a uskladní pri teplote -20 °C.

Stanovenie

Membránový preparát sa rozmrazí a odstreďuje pri teplote 2 °C počas 10 minút pri 27000 x g počas 10 minút. Pelety sa dvakrát premyjú 20 ml 30 mM Tris-HCl obsahujúcim 2,5 mM CaCl₂, pH 7,4 použitím homogenizéra Ultra-Turrax a odstreďujú sa počas 10 minút pri 27000 x g. Finálne pelety sa resuspendujú v 30 mM Tris-HCl obsahujúcim 2,5 mM CaCl₂ a 100 mM KSCN, pH 7,4 (100 ml na g pôvodného tkaniva) a použijú sa na stanovenie väzobnosti. Alikvótne podiely 0,5(0,2) ml sa pridajú do 25(20) µl testovaného roztoku a 25(20) µl ³H-AMPA (5nM, finálna koncentrácia), zmiešajú sa a inkubujú počas 30 minút pri teplote 2 °C. Nešpecifická väzba sa stanoví použitím L-glutamátu (0,6 mM, finálna koncentrácia). Po inkubácii sa do 550 µl vzoriek pridá 5 ml ľadom chladeného pufru a naleje sa priamo do Whatman GF/C filtrov zo sklenených vlákien pri zapnutom odsávaní a ihneď sa premyje 5 ml ľadom chladeného pufru. Filtre sa premyjú 3 ml ľadom chladeného pufru. Množstvo rádioaktivity na filtroch sa stanoví štandardným scintilačným meraním tekutiny. Špecifická väzobnosť je celková väzobnosť mínus nešpecifická väzobnosť.

Výsledky

Výsledky testov budú uvedené ako IC₅₀ (koncentrácia (µM) testovanej látky, ktorá na 50% inhibuje špecifickú väzbu ³H-AMPA)

Výsledky testov

Čísla zlúčenín zodpovedajú číslam v nižšie uvedenej tabuľke.

Zlúčenina	IC ₅₀ (μM)
13	22,0
14	45,0
15	39,0
44	3,5
47	5,3
48	4,4
49	17,0
57	26,0
58	3,4
61	8,5
62	6,0
63	6,0
113	13,0
114	33,0
115	7,0

Potenciácia AMPA indukovaného uvoľnenia [³H]GABA z kultivovaných kortikálnych neurónov

Neuróny, ktoré exprimujú receptory pre excitačné aminokyseliny môžu byť depolarizované takými zlúčeninami a táto depolarizácia skutočne vedie k uvoľneniu mediátora z neurónov. Kultivované neuróny získané z kortexu 16 dní starých myších embryí sú hlavne GABA-ergné a exprimujú všetky typy receptorov excitačných aminokyselín. To znamená, že môžu byť stimulované draslíkom (55 mM) alebo excitačnými aminokyselinami NMDA (μM), AMPA (5 μM) a kainátom (5 μM) na uvoľnenie svojich nervových mediátorov GABA.

³H-GABA môže byť používaný na značenie GABA mediátorového fondu v neurónoch a uvoľnenie ³H-GABA z neurónov môže byť používané ako jednoduchý funkčný model pre štúdie účinkov agonistov, antagonistov a modulátorov receptorov pre excitačné aminokyseliny.

Spôsoby

Kultivácie buniek

Mozgové kôry z 15 - 16 dní starých NMRI myších embryí sa upraví rezaním na 0,4 x 0,4 mm kocky a tkanivo sa disociuje slabou trypsinizáciou (0,1% (hmotn.zlomok/objem) trypsin, 37°C, 10 min). Ďalšia bunková suspenzia (3 mil/ml) sa naočkuje do Petriho misiek (3 ml/miska) pokrytých 30 mm poly-L-lyzínu obsahujúcich ľahko modifikovaný DMEM (24,5 mM KCl) doplnený p-aminobenzoátom (7 μ M, inzulínom (100 mU/L) a 10% (objem/objem) konského séra. Bunky sa udržiavajú v kultivačnom médiu počas 5 - 7 dní *in vitro* prídávaním antimitotického agens cytozín arbinosidu (5 μ M) od 2 dňa na prevenciu proti gliovej proliferácii. Ďalšie podrobnosti a odkazy viď Drejer et. al. (Exp. Brain Res. 47, 259 (1982)).

Experimenty na stanovenie uvoľňovania

Experimenty na stanovenie uvoľňovania sa uskutočňujú použitím modelu opísaného Drejerom a spol. (Life Sci. 38, 2077 (1986)). Do neurónov mozgového kortexu kultivovaných v Petriho miskách (30 mm) sa jednu hodinu pred experimentom pridá 10 mM γ -vinyl-GABA, aby sa inhibovala degradácia GABA v neurónoch. Tridsať minút pred experimentom sa do každej kultúry pridá 5 μ Ci ^{3} H-GABA. Po tomto predzavádzaní sa bunková monovrstva na spodu nádoby pokryje kúskami nylonovej siete proti mechanickému poškodeniu a na uľahčenie disperzie média po bunkovej vrstve. Predzavádzacie médium sa odstráni a Petriho misky sa umiestnia v superfúznom systéme obsahujúcom peristaltickú pumpu plynule privádzajúcu termostatované 37 °C superfúzne médium (HEPES tlmený roztok (HBS): 10 mM HEPES, 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 0,6 mM MgSO₄, 1,0 mM CaCl₂ a 6 mM D-glukóza; pH 7,4) zo zásobného roztoku do hornej časti slabو naklonených Petriho misiek. Médium sa plynulo sústreďuje z nižšej časti misky a privádza sa do zberača frakcií. Pôvodne sa bunky superfúzuju s HBS počas 30 minút (prietok 2 ml/min), potom sa stimulujú počas 30 sekúnd každé 4 minúty zmenou superfúzneho média z HBS na korešpondujúce médium obsahujúce 5 μ M AMPA za prítomnosti alebo bez modulátorov.

Testované látky sa rozpustia v 50% DMSO, 48% etanole. Konečná koncentrácia DMSO a etanolu pri stanovení nesmie presiahnuť 0,1%.

Výsledky

Indukované uvoľňovanie ^3H -GABA (cpm) je korigované pre stredné bazálne uvoľňovanie (cpm) pred a po stimulácii a použije sa na výpočet hodnoty testu.

Potenciácia AMPA odozvy testovanou látkou sa vyjadrí ako pomer k potenciácii AMPA odozvy indukovanej cyklotiazidom (30 μM).

Výsledky

Výsledky testu sú uvedené na obrázkoch 1 a 2. Výsledky ukazujú významné zvýšenie, obrázok 1 ukazuje potenciáciu AMPA indukovaného uvoľnenia $[\text{H}^3]\text{GABA}$ z kultivovaných kortikálnych neurónov zlúčeninou 115. Potenciácia sa vyjadrí ako pomer k potenciácii indukovanej 30 μM cyklotiazidu.

Obrázok 2 ukazuje potenciáciu AMPA indukovaného uvoľnenia $[\text{H}^3]\text{GABA}$ z kultivovaných kortikálnych neurónov zlúčeninou 11. Potenciácia sa vyjadrí ako pomer k potenciácii indukovanej 30 μM cyklotiazidu.

Umelé udržanie membránového potenciálu na určitej úrovni

Spôsoby

Experimenty sa uskutočňujú v prístroji na umelé udržanie membránového potenciálu na určitej úrovni použitím štandardných spôsobov pre tieto experimenty (Hamill *et al.*, 1981) v podstate ako je opísané vyššie (Mathiesen *et al.*, 1998). Použijú sa nasledujúce roztoky solí: NaCl (140), KCl (4), CaCl_2 (2), MgCl_2 (1), sacharóza (30), tetrodotoxín (0,0003), bikukulinjódmetylát (0,005) a HEPES (10, pH 7,4). intracelulárny roztok (mM): CsCl (120), CsF (20), MgCl_2 (2), EGTA (10), HEPES (10, pH = 7,2).

Bunkové kultúry

Myšie neokortikálne neuróny sa kultivujú v podstate ako je vyššie opísané Drejerom a spol. (1987). Stručne povedané, predné mozgy z embryonických (E 17) NMRI myši sa za sterilných podmienok odstraňujú. Tkanivo sa upraví krájaním na 0,4 mm kocky a triture sa trypsinom (12,5 µg/ml) a DNazou (2,5 µg/ml), 15 minút, 37 °C. Bunky sa suspendujú pri koncentrácii 1×10^6 buniek/ml v ľahko modifikovanom DMEM, ktorý obsahuje konské sérum (10% (v/v)), penicilín (333 U/ml), kyselinu paraaminbenzoovú (1 mg/ml), L-glutamín (0,5 mM), inzulín (0,08 U/ml) a KCl (23,8 mM). Bunková suspenzia sa následne inokuluje do Petriho misiek (2 ml/miska) pokrytých poly-L-lyzínom. V miskách sa pred pokrývaním uložia sklenené krycie sklíčka (3,5 mm). Po 24 hodinovom kultivovaní sa médium nahradí čerstvo vyrobeným médiom obsahujúcim 1% N₂ ako suplement namiesto séra.

Pred uskutočnením experimentu sa bunky udržiavajú v kultúre počas 7 - 14 dní pri teplote 37 °C (5% CO₂/95% O₂).

Elektronika, programy a získavanie dát:

Bol použitý zosilňovač EPC-9(HEKA-electronics, Lambrect, Germany) bežiaci na počítači Power Macintosh G3 cez rozhranie ITC-16. Experimentálne podmienky boli nastavené softwarom Pulse spojeným so zosilňovačom. Dáta sa pomaly prepúšťali a priamo brali na pevný disk rýchlosťou 3 násobného medzného kmitočtu.

Pipety a elektródy:

Pipety sa vyrobili z bórokremičitého skla (Modulohm, Copenhagen, Denmark) použitím horizontálneho elektródového vyťahováku (Zeitz-Instrumente, Augsburg, Germany). V roztokoch solí pri týchto experimentoch bola rezistencia pipiet 1,7 - 2,4 MW. Pipetová elektróda bola chlоровaný strieborný drôt a referenčná elektróda bola striebornochloridová peletová elektróda (In Vivo Metric, Healdsburg, USA) upevnená v mieste na uskutočňovanie experimentov. Tesne pred zatesňovaním boli elektródy nulované otvorenou pipetou v kúpeli.

Experimentálny postup:

Krycie sklíčka sa premiestnia do 15 ml experimentálnej komory pripevnenej na konštrukcii inverzného mikroskopu (IMT - 2, Olympus) dodávaného firmou Nomarski. Neuróny sa plynule superfúzovali extracelulárnym fyziologickým roztokom rýchlosťou 2,5 ml/min. Po vy-

tvorení giga zatesnenia (1 - 5GW, miera úspešnosti $\approx 90\%$), sa saním získalo celé bunkové zoskupenie.

Bunky sa udržovali pri udržovacom napätí -60 mV a pri začiatku každého experimentu sa prúd nepretržite meral počas aspoň 30 sekúnd na zaistenie stabilného unikania prúdu. Roztoky obsahujúce AMPA sa privádzali do komory cez váhou poháňané prírodné potrubie vyrobené na zakázku, hrot ktorého bol umiestnený približne 50 μm od bunky. Aplikácia sa spustila, keď potrubie spojené s prírodným potrubím bolo stlačené ventilom riadeným softwarom Pulse. AMPA (30 μM) sa aplikoval počas 1 sekundy každých 45 sekúnd. Po obdržaní odoziev opakovateľnej amplitúdy, bola zlúčenina, ktorá sa mala testovať, inkludovaná ako do komory, tak i do roztoku obsahujúceho AMPA. Zlúčenina bola prítomná do tej doby než sa obdržali odozvy od nových opakovateľných amplitúd.

Vzorkovací interval vo všetkých experimentoch bol 310 $\mu\text{sekúnd}$.

Všetky experimenty sa uskutočňovali pri izbovej teplote (20 – 25 °C).

Látky

Gravidné (9 dní) NMRO myši sa získali od Bomholtgaard Breeding and Research Center, Ry, Denmark.

Konské sérum, N2 suplement a kultivačné médium sa zakúpili u Life Technologies (GIBCO), Roskilde, Denmark.

AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolpropiónová kyselina) sa syntetizovala v NeuroSearch A/S. Tetrodotoxín sa kúpil u Alomone Labs, Jeruzalem, Izrael a bikukulinjódmetylát u RBL, MA, USA. Sacharóza bola od Fluka Chemie, Buchs, Switzerland. Všetky ďalšie reagens boli od SIGMA, USA.

Výsledky

Výsledky sú uvedené na obr. 3 - 7.

Zlúčeniny 56 (obr. 3), 63 (obr. 4), 111 (obr. 6), 114 (obr. 7) a 115 (obr. 5) potenciovali tok indukovaný pridaním 30 μM AMPA. Příklad pre každú zlúčeninu je uvedený nižšie. Je vidno, že potenciácia v každom prípade je reverzibilná, aj keby účinok zlúčeniny 56 a 63 pretrvával počas niekoľkých minút po vymytí zlúčenín. Čas medzi AMPA stimuláciami bol 45 sekúnd. Stĺpce v grafe: 63: 200 pA/2 sek; 56: 500 pA/5 sek; 115: 50 pA/2 sek; 111: 400 pA/3 sek; 114:

40 pA/ sek. V uvedených experimentoch bola koncentrácia zlúčenín 3 μ M (56, 63 a 114) alebo 10 μ M (111 a 115). Účinok zlúčenín bol závislý od koncentrácie ako je znázornené na príklade zlúčeniny 114 nižšie (stĺpec v grafe 200 pA/5 sek).(obr. 8)

Odkazy

- Drejer J., Honoré T. and Schousboe A. (1987) Excitatory amino acid-induced release ^{3} H-GABA from cultured mouse cerebral cortex interneurons. *J. Neurosci.* 7: 2910 - 2916.
- Hamill O.P., Marty A., Neher E., Sakmann B. a Sigworth F.J. (1981) Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Plügers Arch.* 39: 85 - 100.
- Mathiesen C., Varming T. and Jensen L.H. (1998) In vivo and in vitro evaluation of AMPA receptor antagonists in rat hippocampal neurones and cultured mouse cortical neurones. *Eur. J. Pharmacol.* 353: 159 - 157.

Ionoforetická aplikácia

Účel

Vyhodnotenie *in vivo* účinkov pozitívnych modulátorov AMPA (angl. skr. PAM) na aktivitu impulzov vyvolaných AMPA v krysom hipokampe.

Princíp

Aktivita impulzov jednoduchého neurónu hipokampu je silne ovplyvňovaná excitačným vstupom a ionoforetická aplikácia AMPA indukuje aktivitu impulzov *in vivo* spôsobom, ktorý je závislý od dávky (Mathiesen *et al.* 1998). Aktivita impulzov vyvolaných látkou AMPA je inhibovaná intravenóznou (*i.v.*) aplikáciou širokého spektra antagonistov AMPA receptora (Mathiesen *et al.* 1998), čo indikuje, že excitácia je primárne sprostredkovaná cez AMPA receptory. PAM potenciuje aktiváciu AMPA receptora *in vitro* a keď tento mechanizmus funguje tiež *in vivo*, mala by *i.v.* injekcia PAM zvyšovať aktivitu impulzov vyvolaných látkou AMPA. Takže zámerom tejto štúdie bolo testovať *in vivo* účinok skupiny *in vitro* aktívnych PAM. To sa uskutočnilo študovaním ich schopnosti zvyšovať aktivitu impulzov vyvolaných látkou AMPA po *i.v.* aplikácii.

Príprava

Experimenty sa uskutočňovali na samčích krysách kmeňa Wistar (M & B, Denmark) vážiacich 280 - 380 g, zavretých vo dvoch klietkach s voľným prístupom k potrave a pitiu. Krysy sa anestezovali mebumalom (50 mg kg^{-1} *i.p.*) a femorálna artéria sa katetrizovala z dôvodu monitorovania krvného tlaku a vény pre intravenóznú injekciu liekov a pravidelné injekcie 0,9% NaCl ($0,5 - 1,0 \text{ ml h}^{-1}$) a mebumalu ($5 - 10 \text{ mg h}^{-1}$). Keď krysa reagovala na stlačenie zadnej labky, podalo sa *i.v.* ďalšie anestetikum. Trachea sa kanylovala a krysy sa umiestnili do stereotaxnej kostry a vetralo sa ventilátorom pre hlodavce (Ugo Basile, Comerio-Varese, Italy). Vnútna teplota tela sa udržiavala na $37,5^\circ\text{C}$ pomocou elektrickej podušky. Ľavá a dorzálna časť parietálnej kosti sa odstránila kraniotomiou a tvrdá plena sa stiahla do seba obnažením cievnatej pleny a nižšie ležiaceho mozgu, pokrytého 0,9% NaCl.

Zlúčeniny/reagens

AMPA (Sigma, USA) sa rozpustil na 10 mM v $0,2 \text{ M NaCl}$. NMDA (Sigma, USA) sa rozpustil na 100 mM v 100 mM NaCl . Oba roztoky sa upravili na pH 7,5 - 8,0 pomocou NaOH. ZLÚČENINA 61 sa rozpustila na $200 \text{ mM CH}_3\text{SO}_3\text{Na}^+$ na koncentráciu 10 mM pre ionoforetické aplikácie (pH 5,7) a v izotonickú glukózu (278 mM) pre *i.v.* aplikáciu. Cyklotiazid, ZLÚČENINA 63, ZLÚČENINA 56, ZLÚČENINA 56, ZLÚČENINA 115 a ZLÚČENINA 114 sa rozpustili v 5% roztoku chremoforu na koncentráciu 5 mg ml^{-1} .

Parametre

Vyvolaná neuronálna aktivita impulzov sa analyzovala on-line počítačom, pričom sa ukladali jednotlivé hodnoty impulzov a doba javu. Neuronálna aktivita impulzu (počet akčných potenciálov s^{-1}) sa monitorovala na histograme početnosti impulzov spoločne s indikátormi pre AMPA, ZLÚČENINU 61 a aplikáciu prenášača.

Postup

Extracelulárne záznamy jednotlivých impulzov neurónu hipokampu boli získané pomocou sklenených elektród s piatimi valcami (5B120F-6, World Precision Instruments Inc., Sarasota, Florida, USA) s koncom s priemerom $10 - 12 \mu\text{m}$. Jednotlivé valce sa naplnili s 5 M NaCl (zapisovací), 400 mM NaCl (vyrovnávací tlmivka), $10 \text{ mM ZLÚČENINY 61}$ v $200 \text{ mM CH}_3\text{SO}_3\text{Na}^+$ (pH 4,7), $200 \text{ mM CH}_3\text{SO}_3\text{Na}^+$ (pH 4,7, prenášač) a posledný valec sa naplnil AMPA.

Experimenty sa uskutočňovali na neurónoch hipokampu ($A = 5,5 - 6,5$ mm, $L = 1,5 - 2,0$ mm, $H = 2,0 - 3,0$ mm, podľa Paxinosa a Watsona, 1986). Neuronálna aktivita impulzov bola vyvolaná ionoforetickou aplikáciou AMPA počas dôb od 10 do 15 sekúnd s 1,5 minútovými intervalmi. Jednotlivá aktivita impulzu neurónu sa 500 krát zosilnila s vlnovým pásmom 0,3 a 3 kHz (CyberAmp 320 s Al 402 x 50 s inteligentnou sondou, Axon Instruments, California, USA). On-line a off-line analýzy sa uskutočňovali pomocou programu Spike2 rozhraním 1401*plus* (Cambridge Electronic Design Limited, England). Výpočetný program zaznamenával tiež stredný arteriálny krvný tlak a monitoroval a reguloval ionoforetickú aplikáciu.

AMPA bol vypudzovaný do hipokampu v štandardných cykloch 100 - 105 s. Pokiaľ sú neuronálne odozvy stále (keď sa odozvy na AMPA neodchylujú viac ako z 10%, merané v 10 sekundovom intervale) počas aspoň 30 minút, potom sa jednorazová dávka buď cyklotiazidu, ZLÚČENINY 63, ZLÚČENINY 56, ZLÚČENINY 115, ZLÚČENINY 61 alebo ZLÚČENINY 114 (10 mg kg^{-1}) injektuje do femorálnej vény. So zaznamenávaním aktivity neuronálnych impulzov sa pokračovalo počas aspoň 45 minút po intravenózne injekcii. Reaktivita PAM sa testovala mikroionoforetickou aplikáciou ZLÚČENINY 61 (20 nA, obr.).

Výsledky

Obr. 8 ukazuje, že ionoforetická aplikácia ZLÚČENINY 61 zvyšuje aktivitu impulzov vyvolaných látkou AMPA, pretože prenášač neovplyvňuje vyvolanú aktivitu impulzov. Intravenózna aplikácia cyklotiazidu (10 mg kg^{-1}) nezvyšuje aktivitu impulzov vyvolaných látkou AMPA.

Obr. 9. Ionoforetická aplikácia ZLÚČENINY 61 zvyšuje aktivitu impulzov jednotlivých neurónov vyvolaných zlúčenou AMPA.

Obr. 10. Cyklotiazid (10 mg kg^{-1} i.v.) neovplyvňuje aktivitu impulzov v hipokampe vyvolaných látkou AMPA. Tieňovaný rámček nad čiarou zápisu AMPA1 indikuje čas aplikácie (1500 s po začiatku záznamu).

In vivo účinky PAM na aktivitu impulzov vyvolaných látkou AMPA boli závislé od úrovne kontrolnej aktivity impulzu. ZLÚČENINA 63 zvyšuje malé odozvy AMPA vyvolané nízkou intenzitou stimulácie AMPA, ale má iba okrajový účinok na veľké odozvy AMPA vyvolané vysokou intenzitou stimulácie AMPA (obr. 11) Počáteční inhibície odezev AMPA a po-
čátek zvýšení sa objevuje od 15 do 30 minút po i.v aplikáciu (obr. 11). Obrázok ukazuje zvý-

šení odezev AMPA ZLÚČENINOU 56 (10 mg kg^{-1}). Počátek sa približne objavuje 10 minút po aplikácii (obr. 12).

Obr. 11. ZLÚČENINA 63 (10 mg kg^{-1} i.v.) zvyšuje nízku intenzitu odoziev AMPA (12 nA), ale má iba okrajový účinok na vysokú intenzitu odoziev AMPA (17 nA). Po 1500 od počiatku záznamu sa aplikovalo 10 mg kg^{-1} ZLÚČENINY 63. Doba injekcie je označená tieňovaným rámčekom nad čiarou zápisu AMPA2.

Obr. 12. ZLÚČENINA 56 (10 mg kg^{-1} i.v.) zvyšuje aktivitu impulzov vyvolaných látkou AMPA. Zlúčenina sa injektuje 1250 s po začiatku záznamu. Doba injekcie je označená tieňovaným rámčekom nad čiarou zápisu AMPA.

Obr. 13. Ukazuje príklad zvýšenia aktivity impulzov AMPA po i.v. aplikácii ZLÚČENINY 115 (10 mg kg^{-1}). Účinok začal 2 min. po i.v. aplikácii a trval dlhšie než 2 hodiny. ZLÚČENINA 61 (10 mg kg^{-1}) tiež zvyšuje odozvy AMPA v hipokampe. Trojnásobné zvýšenie aktivity impulzov vyvolaných látkou AMPA, ktoré je indukované ZLÚČENINOU 61 začína 20 minút po aplikácii a trvá dlhšie než 2 hodiny (obr. 14). ZLÚČENINA 114 (10 mg kg^{-1}) indukuje desaťnásobné zvýšenie odoziev AMPA, kontrolná hladina odoziev AMPA je nízka (od 21 do 209 odoziev vo forme impulzov⁻¹, stredná odozva, obr. 15), zatiaľ čo je pozorované iba menšie zvýšenie s vyššou kontrolnou odozvou (od 124 do 204 odoziev vo forme impulzov⁻¹, obr. 16.).

Obr. 13. ZLÚČENINA 115 (10 mg kg^{-1} i.v.) zvyšuje aktivitu impulzov vyvolaných látkou AMPA v hipokampe. Tieňovaný rámček indikuje čas pri i.v. injekcii, 1990 s po začiatku záznamu. Účinok ZLÚČENINY 115 trval dlhšie než 2 hodiny.

Obr. 14 ZLÚČENINA 61 zvyšuje odozvy AMPA v hipokampe. Zlúčenina (10 mg kg^{-1}) sa aplikuje 1000 s po začiatku záznamu (doba aplikácie je označená tieňovaným rámčekom nad čiarou zápisu). Účinok ZLÚČENINY 61 trval dlhšie než 2,5 hodiny.

Obr. 15. ZLÚČENINA 114 (10 mg kg^{-1} i.v.) zvyšuje aktivitu impulzov vyvolaných látkou AMPA. Zlúčenina (10 mg kg^{-1}) sa aplikuje 1730 s po začiatku záznamu, čo je označené tieňovaným rámčekom nad čiarou zápisu AMPA.

Obr. 16. ZLÚČENINA 114 (10 mg kg^{-1}) približne zdvojnásobuje odozvy AMPA. Zlúčenina sa aplikuje 3900 s po začiatku záznamu, čo je označené tieňovaným rámčekom nad čiarou zápisu AMPA.

Výsledky ukazujú, že cyklotiazid nevykazuje žiadne *in vivo* účinky po i.v. aplikácii. Avšak ZLÚČENINA 63, ZLÚČENINA 56, ZLÚČENINA 115, ZLÚČENINA 61 a ZLÚČENINA 114 zvyšuje aktivitu impulzov vyvolaných látkou AMPA spôsobom, ktorý je závislý od aktivity.

Odkazy

Mathiesen, C., Varming, T. & Jensen, L.H. (1998). In vivo and in vitro evaluation of AMPA receptor antagonists in rat hippocampal neurones and cultured mouse cortical neurones. *European Journal of Pharmacology* 353, 159 - 167.

Paxinos, G. & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Second Edition.

Pasívne zbavenie účinnosti

Účel: Na testovanie farmakologického účinku zlúčenín na asociatívnu pamäť.

Princíp: Myši sa umiestnia do svetlej komôrky s prístupom k tmavej komôrke. Keď vstúpia do tmavej komôrky dostanú elektrický šok do nohy (0,4 mA). Po 24 hodinovom odstupe sa testuje asociácia k riskovaniu nepríjemného elektrického šoku do nohy pomocou opätovného vstúpenia do tmavej komôrky.

Zvieratá: Používali sa samičie NMRI myši (Bomholdgaard, DK) vážiace 22 - 25g. Myši sa uchovávali v plastických klietkach Macrolon s voľným prístupom k potrave (Altromin, DK) a k vodovodnej vode. Myši sa nechali navyknúť na laboratórnu teplotu aspoň 3 dni pred testami (svetlo 7:00/tma 19:00).

Prístroje: Prístroje pre pasívne zbavenie účinnosti sa skladali z modulových komôr na testovanie (ENV-307, MED-Associates, US). Svetlé a tmavé komôrky sa skladali z boxov z plexiskla rovnomernej veľkosti (15 x 17 x 13 cm; šírka x dĺžka x hĺbka) s podlahami z kovových mriežok. Pohyblivé gilotínové dvere boli umiestnené v otvore spojujúcom dve komory. Na obdrža-

nie 0,4 mA elektrického šoku do nohy sa používala manuálna sieť skramblera (ENV-412, MED-Associates, US).

Parametre: Bola meraná vstupná latencia (sek) k opätovnému vstúpeniu do tmavej komory.

Postup: Pred prípravou s testovacou zlúčeninou sa myši predbežne upravili (obvykle 30 minút).

Priprava: Jedna myš sa umiestni vo svetlej komôrke a gilotinové dvere do tmavej komôrky sú otvorené. Keď myš vstúpi do tmavej komôrky všetkými štyrmi labkami, obdrží jeden elekt. šok do labky (0,4 mA) a vyberie sa do svojej domácej kletky. **Test:** Po 24 hodinovom odstupe myši znovu vstúpia do svetlej komôrky a meria sa s časovým limitom 2 minúty čakacia doba ku vstúpeniu do tmavej komôrky. Keď myš nevstúpi do tmavej komôrky vo vymedzenej dobe k testu (2 minúty), priradí sa jej hodnota čakacej doby 2 minúty.

Prenášač: 10% Tween 80.

Objem dávky: 10 ml/kg

N = 10;

Výsledky: Je uvedená stredná ($\pm$ SEM) vstupná latencia pre každú skupinu.

Výsledky na obr. 17 ukazujú účinok rôznych koncentrácií zlúčeniny 61 na zlepšenie pamäti;

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 a obr. 2 ukazujú potenciáciu uvoľňovania [^{3} H]GABA indukovaného látkou AMPA z kultivovaných kortikálnych neurónov zlúčenín vynálezu.

Obr. 3 - 8 ukazujú experimenty s umelým udrzaním membránového potenciálu na určitej úrovni na zlúčeninách vynálezu. Zlúčeniny 56 (obr. 3), 63 (obr. 4), 111 (obr. 6), 114 (obr. 7) a 115 (obr. 5) potencujú tok indukovaný aplikáciou 30 μ M látky AMPA.

Obr. 8 ukazuje účinok zlúčenín vynálezu, ktorý závisí od koncentrácie (114).

Obr. 9 - 16 sú experimenty s ionoforézou.

Obr. 9. Ionoforetická aplikácia ZLÚČENINY 61 a ionoforetická aplikácia prenášača;

Obr. 10. Cyklotiazid sa aplikuje v hipokampe.

Obr. 11 Aplikácia ZLÚČENINY 63;

Obr. 12. Aplikácia ZLÚČENINY 56.

Obr. 13. Aplikácia ZLÚČENINY 115.;

Obr. 13. ZLÚČENINA 115 v hipokampe.

Obr. 14. ZLÚČENINA 61 v hipokampe.

Obr. 15. ZLÚČENINA 114;

Obr. 16. ZLÚČENINA 114;

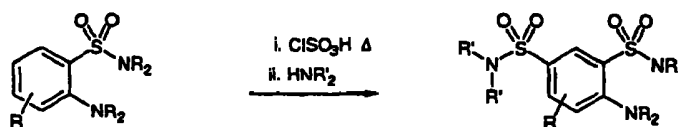
Obr. 17. Test na pasívne zbavenie účinnosti u zlúčeniny 61.

Priklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecný spôsoby syntézy

Spôsob A

Všeobecná sulfamoylácia

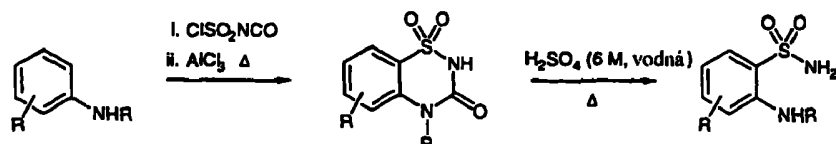


Zlúčenina (32,5 mmol), ktorá sa má chlór-sulfónovať sa rozpustí v kyseline chlór-sulfónovej (75 ml) a zahrieva sa v olejovom kúpeli pri teplote 110 °C dokým TLC neindikuje koniec reakcie*. Reakčná zmes sa naleje do ľadu a vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou. Izolovaná tuhá látka sa premyje malým množstvom vody a suší sa na filtri. Tuhá látka sa rozpustí v suchom THF (200 ml) a pridá sa prebytok amínu (230 mmol) a reakčná zmes sa nechá cez noc miešať pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa odparuje do sucha, potom sa mieša s vodou na získanie tuhej látky, ktorá sa izoluje filtráciou a premyje EtOAc na filtri. Ďalšie čistenie je možné buď kolónovou chromatografiou alebo rekryštalizáciou z EtOAc/hexánov. Výťažky sú väčšinou: 60 - 90%.

*[malá alikvótna časť sa odoberie, pridá sa do ľadu v skúmavke, neutralizuje s Na_2CO_3 a potom extrahuje s EtOAc. Vodná fáza sa odstráni a do organickej fázy sa pridá piperidín (xs) a nechá sa nejaký čas stáť. Z tejto malej reakčnej zmesi ako mierky sa urobí TLC].

Spôsob B

o-Sulfamoylácia anilínov[†]



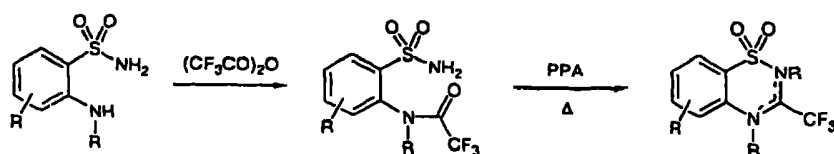
Do miešaného roztoku derivátu aminobenzénu (250 mmol) v nitroetáne alebo nitrometáne (100 ml) pri teplote $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridá roztok ClSO_2NCO (275 mmol) v nitroetáne alebo nitrometáne (75 ml) tak, že teplota reakcie neprekročí $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a hustá reakčná zmes sa ohreje na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Naraz sa pridá tuhý AlCl_3 (300 mmol). Číra hnedá reakčná zmes sa zahrieva v olejovom kúpeli pri teplote $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 20 minút, potom sa ochladí na izbovú teplotu a naleje do kadičky s miešanou ľadovou vodou (1 l). Vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou*. Medziprodukt močoviny (98 mmol) sa suspenduje v zmesi dioxánu (250 ml) a 6 M H_2SO_4 (alebo iba koncentrovaná HCl) (500 ml) a zahrieva na reflux počas celej noci. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu, filtruje a dioxán sa odstráni z filtrátu odparovaním. Vodný zvyšok sa neutralizuje na $\text{pH} = 7 - 8$ použitím 4 M NaOH . Vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou a premyje vodou a EtOAc.* Výťažky sa pohybujú v rozmedzí od 10 % do 75 %.

[†] vid' tiež Girard Y., Atkinson J.G. and Rokach J., *J. Chem. Soc., Perkin I*, (1979) 1043.

*[Meta substituované anilíny poskytnú zmes dvoch možných izomérov, ktoré v štádiu medziproduktu močoviny môžu byť separované kryštalizáciou z MeOH alebo v štádiu konečného produktu kryštalizáciou z EtOAc/hexány alebo chromatografiou.]

Spôsob C

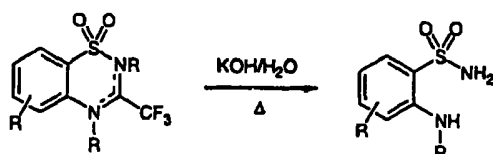
Nanesenie chrániacej skupiny trifluóracetylu



Do miešaného roztoku derivátu 2-aminobenzénsulfónamidu (27 mmol) v suchom THF (75 ml) pri teplote 0 °C sa pridá anhydrid kyseliny trifluóroctovej tak, aby reakčná zmes neprekročila teplotu +10 °C. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote dokým nezreaguje všetka východisková látka. Reakčná zmes sa odparuje do sucha, mieša s vodou, filtruje a premyje hexánmi. Do izolovanej tuhej látky sa pridá PPA (250 g) a zahrieva sa v olejovom kúpeli pri teplote 140 °C počas 2,5 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 60 – 70 °C a naleje do mechanicky miešaného roztoku ľadovej vody. Vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou a suší na vzduchu. Celkové výťažky sú väčšinou medzi 85 – 90 %.

Spôsob D

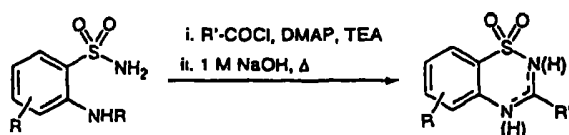
Sňatie chrániacej skupiny trifluóracetylu



Miešaný roztok zlúčeniny chránenej trifluóracetylom (3,6 mmol) rozpustenej v 1 M KOH (30 ml) sa zahrieva pri teplote 80 °C počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu a pH sa upraví na 7 použitím koncentrovanej HCl (vodná). Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0 °C a filtruje. Izolovaná tuhá látka sa premyje vodou a suší na vzduchu. Výťažky sú väčšinou v rozmedzí 85 – 95 %.

Spôsob E

Vznik dihydrobenzotiadiazinov-1,1-dioxidu z 2-aminobenzén-sulfónamidov



Do miešaného roztoku derivátu 2-aminobenzénsulfónamidu (148 mmol), trietylamínu (150 mmol), 4-(*N,N*-dimetylamino)pyridínu (7,5 mmol) v 600 ml THF pri teplote 5 °C sa pridá chlorid karboxylovej kyseliny. Reakčná zmes sa nechá miešať cez noc a potom sa odparuje do sucha. Surová látka sa mieša s vodou a filtruje. Izolovaná tuhá látka sa rozpustí v 1 M NaOH (250 ml) a zahrieva pri teplote 80 °C počas 3 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu

a pH sa upraví na 7 použitím koncentrovanej HCl. Vytvorený precipitát sa izoluje a rekryštalizuje z *i*-PrOH. Celkové výťažky sú v rozmedzí 80 – 90 %.

Spôsob F

Redukcia dihydrobenzotiadiazínov-1,1-dioxidu na tetrahydrobenzo-tiadiazíny-1,1-dioxidy

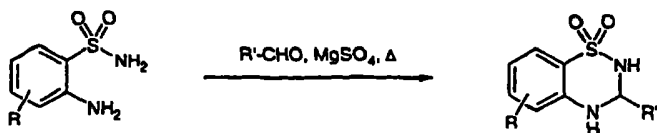


Do miešaného roztoku dihydrobenzotiadiazín-1,1-dioxidu (19,4 mmol) v suchom THF (200 ml) pri teplote $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridá roztok DIBALH 1,5 M v toluéne (33 ml; 50 mmol). Reakčná zmes sa nechá miešať cez noc zatiaľ čo teplota sa pomaly zvyšuje z $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ na $-15\text{ }^{\circ}\text{C}^*$. Do reakčnej zmesi sa pridá voda (10 ml), 1 M NaOH (5 ml). Reakčná zmes sa potom ohreje na izbovú teplotu a extrahuje EtOAc. Spojené organické frakcie sa sušia MgSO_4 a odparujú do sucha. V niektorých prípadoch sa produkt ďalej čistí kolónovou chromatografiou. Výťažky sa pohybujú v rozmedzí 45 – 85 %.

*[Keď sa teplota opatrne nereguluje, produkt aminorál sa ďalej redukuje na alkylamín s otvoreným kruhom].

Spôsob G

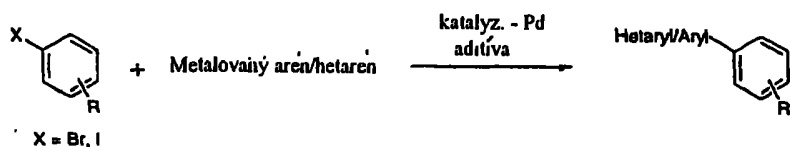
Vznik tetrahydrobenzotiadiazínov-1,1-dioxidov z 2-aminobenzénsulfónamidov



Miešaný roztok derivátu 2-aminobenzénsulfónamidu (7 mmol), aldehydu (10 mmol) a MgSO_4 (20 mmol) v suchom THF alebo suchom dioxáne (40 ml) sa refluxuje pod atmosférou N_2 dokým TLC neindikuje úplné zreagovanie derivátu 2-aminobenzénsulfónamidu (väčšinou 12 - 36 hodín). Reakčná zmes sa filtruje, pri precipitáte sa premyje THF alebo dioxánom. Filtrát sa odparuje do sucha, pridá sa voda a extrahuje EtOAc. Spojené organické frakcie sa sušia MgSO_4 a odparujú do sucha. Kolónovou chromatografiou (EtOAc/hexány) sa získa čistý produkt. Výťažky sa pohybujú v rozmedzí od 25 - 75 %.

Spôsob H

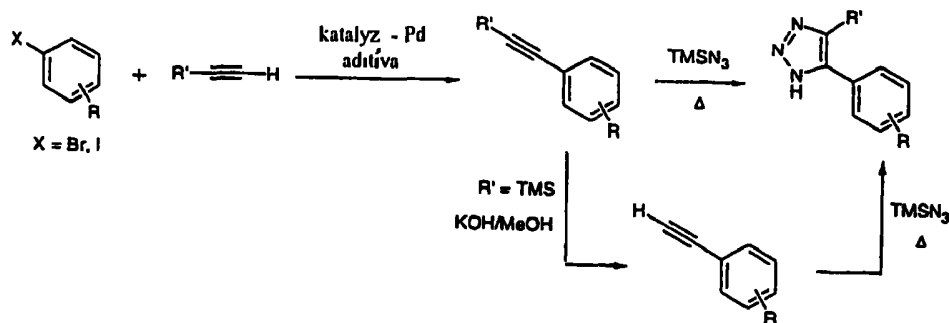
Vznik substituovaných arýlov alebo hetarylov použitím krížového kuplovania katalyzovaného Pd



Suzukiho spriahnutie: Miešaná zmes arylhalogenidu (2 mmol), arylu alebo hetarylboritej kyseliny, esteru boritej kyseliny alebo dialkylbóranu (6 mmol), K_2CO_3 (10 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (30 mg), 1,3-propándiol (10 mmol), dimetoxetán (50 ml) a H_2O (25 ml) pod atmosférou N_2 sa zahrieva pri teplote 70°C počas 3 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu. Pridá sa ďalšia voda a reakčná zmes sa extrahuje EtOAc. Spojené organické frakcie sa sušia MgSO_4 a odparujú do sucha. Kolónovou chromatografiou sa získa čistý produkt. Výťažky sa pohybujú v rozmedzí od 40 - 100 %.

Spôsob I

Vznik zlúčenín majúcich triazolyl substitúciu



Sonogashirovo spriahnutie: zmes aryljodidu alebo arylbromidu (2 mmol); acetylénu (10 mmol); $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (140 mg; 0,2 mmol); CuI (40 mg; 0,1 mmol) a trietylamin (10 ml) pod atmosférou N_2 sa mieša pri izbovej teplote cez noc (v prípade arylbromidov je nevyhnutné predĺžené zahrievanie pri teplote 60°C). Pridá sa THF a reakčná zmes sa filtruje cez Celite a filtrát sa odparuje do sucha. Kolónovou chromatografiou sa získa etinylátovaný arén. Výťažky sa pohybujú v rozmedzí od 40 - 53 % pre arylbromidy do 97 % pre aryljodidy.

Detrimetylsilylácia pre $\text{R}' = \text{TMS}$: Do roztoku etinylátovaného arénu (1,7 mmol) v MeOH (8 ml) sa pridá 1 M KOH v MeOH (2 ml; 2 mmol) a mieša sa pri izbovej teplote počas 2 hodín. Re-

akčná zmes sa zriedi THF, adsorbuje na silikagél a chromatografuje na získanie desilylovaného etinylarénu. Výťažky sa pohybujú v rozmedzí 61 % až 73 %.

Vznik triazolov: Etinylarén (0,7 mmol) a TMS-N₃ (2 ml; 15 mmol) sa zahrieva pri teplote 170 °C v ampuli počas 50 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu a odparuje takmer do sucha (pozor! Odparovanie do sucha môže viesť k explózií vďaka prítomnosti HN₃) a pridá sa MeOH. Reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny (na odstránenie TMS-skupiny v TMS-triazole), potom adsorbuje na silikagél a čistí chromatografiou. Výťažky sa pohybujú v rozmedzí od 20 - 72 %.

Syntézy jednotlivých zlúčenín

Zlúčenina 1

2-Cyklohexyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín

Antranilamid sa spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 172-174 °C.

Zlúčenina 2

2-Fenyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín

Antranilamid sa spracováva spôsobom G (použitím benzaldehydu). Teplota topenia 221-222 °C.

Zlúčenina 3

2-Metyl-3,4-dihydro-1,3-benzoxazin-4-ón

2-Hydroxybenzamid sa spracováva spôsobom G (použitím paraldehydu). Teplota topenia 124-126 °C.

Zlúčenina 4

2-Fenyl-3,4-dihydro-1,3-benzoxazin-4-ón

2-Hydroxybenzamid sa spracováva spôsobom G (použitím benzaldehydu). Teplota topenia 157-160°C.

Zlúčenina 5

3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom G (použitím endo/exo racemickej zmesi 2-norbornylénkarboxaldehydu). Teplota topenia 206-209 °C.

Zlúčenina 6

3-Fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom G (použitím benzaldehydu). Teplota topenia 125,5-128,5 °C

Zlúčenina 7

1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenzo[e]pyrolo[1,2-b]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitím 4-chlórbutanoylchloridu. Reakčná zmes sa nepodrobí uzavretiu kruhu katalyzovanému NaOH, ale rozpustí sa v H₂SO₄ a zahrieva sa pri teplote 100 °C počas 72 hodín a vyzráža sa na ľade). Teplota topenia 149-154 °C.

Zlúčenina 8

2-Etyl-2-metyl-3,4-dihydro-1,3-benzoxazin-4-ón

2-Hydroxybenzamid sa spracováva spôsobom G (použitím 2-butanónu). Teplota topenia 76-78 °C.

Zlúčenina 9

3-Cyklohexyl-6-(2-metoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

3-Bróm-anilín sa spracováva spôsobom B (viď zlúčenina 121) na získanie 4-bróm-2-aminobenzénsulfónamidu.

Zmes 4-bróm-2-aminobenzénsulfónamidu (140 mg, 0,56 mmol), 2-metoxyfenylborónovej kyseliny (106 mg, 0,70 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg, 5 mol %) v 1,2-dimetoxyetáne (30 ml) a Na₂CO₃ (2M, 3 ml, 6 mmol) sa refluxuje v atmosfére N₂ počas 4 hodín. Rozpúšťadlá sa odstraňujú za redukovaného tlaku a zvyšok sa nechá reagovať s nasýteným NaHCO₃ (20 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 40 ml). Organická vrstva sa premyje soľankou (20 ml), suší (Na₂SO₄) a rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku. Produkt sa purifikuje zrýchlenou chromatografiou na stĺpci silikagélu použitím EtOAc:n-hexán (1:1, v/v) ako eluentu, čím sa získa 155 mg (100 %) 2-amino-4-(2-metoxyfenyl)-benzénsulfónamidu vo forme bezfarebného prášku. Produkt sa

d'alej spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 219-221 °C.

Zlúčenina 10

3-Cyklohexyl-6-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Hemisulfát 3-aminofenylborónovej kyseliny (5,58 g, 30 mmol), 2-brómpyridín (2,7 ml, 28 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (100 mg, 0,5 mol %), 2M K_2CO_3 (50 ml) sa refluxujú v 1,2-dimetoxyetáne (50 ml) počas 24 hodín pod atmosférou N_2 . Zmes sa zriedi CH_2Cl_2 (100 ml) a premyje nasýteným NaHCO_3 (50 ml). Organická vrstva sa suší (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku. Zrýchlená chromatografia s CH_2Cl_2 ako elučným činidlom poskytnie 3-(2-pyridyl)anilín vo forme žltého oleja, 1,0 g (21 %). 3-(2-Pyridyl)anilín sa spracováva spôsobom B a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 213-216 °C.

Zlúčenina 11

3-Cyklohexyl-6-(3-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

3-Bróm-anilín sa spracováva spôsobom B (viď Zlúčenina 121) na získanie 4-bróm-2-amino-benzénsulfónamidu.

Zmes 4-bróm-2-aminobenzénsulfónamidu (250 mg, 1,0 mmol), diety-3-pyridylbóranu (225 mg, 1,5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (35 mg, 5 mol %) v 1,2-dimetoxyetáne (30 ml) a Na_2CO_3 (2M, 3 ml, 6 mmol) sa refluxujú pod atmosférou N_2 počas 4 hodín. Rozpúšťadlá sa odstránia za redukovaného tlaku a zvyšok sa nechá reagovať s nasýteným NaHCO_3 (20 ml) a extrahujú sa EtOAc (2 x 40 ml). Organická vrstva sa premyje soľankou (20 ml), suší (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku. Produkt sa purifikuje zrýchlenou chromatografiou na stĺpci silikagélou použitím EtOAc:n-hexán (1:1, v/v) ako elučného činidla, čím sa získa 240 mg (96 %) 2-amino-4-(3-pyridyl)-benzénsulfónamidu vo forme bezfarebného prášku. Produkt sa d'alej spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 240-243 °C.

Zlúčenina 12

3-Cyklohexyl-7-(1-hydroxyetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Amino-5-(1-hydroxyetyl)benzénsulfónamid: 5-Acetyl-2-aminobenzénsulfónamid (viď Zlúčenina 13) (0,95 g, 4,4 mmol) sa suspenduje v 96% EtOH (50 ml) a naraz sa pridá NaBH_4 (0,46 g, 1,2 mmol). Zmes sa mieša pri teplote 25°C počas 4 hodín a filtruje cez Celite a rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku. Zvyšok sa nechá reagovať s nasýteným NaHCO_3 (50 ml) a ex-

trahuje EtOAc (2 x 50 ml), suší (Na_2SO_4) a odparuje do sucha. Zrýchlená chromatografia EtOAc:n-hexán: Et_3N (200:100:4, v/vv) ako elučným činidlom poskytne 0,35 g (37 %) 2-amino-5-(1-hydroxyetyl)benzénsulfónamidu vo forme svetlohnedého prášku. Teplota topenia 160-162 °C.

Zlúčenina 13

3-Cyklohexyl-7-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Do roztoku etylvinyléteru (5,8 ml, 60 mmol) v suchom THF (50 ml) pri teplote -78°C sa pridá *tert*-BuLi (1,7 M v pentáne, 25 ml, 40 mmol) a žltá zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote -78°C . Chladiaci kúpeľ sa odstráni a zmes sa pomaly ohreje na teplotu 0°C a mieša sa počas ďalších 30 min. Zmes sa znovu ochladí na teplotu -78°C a pomaly sa pridá roztok ZnCl_2 (2 M v THF, 20 ml, 40 mmol) a odstráni sa chladiaci kúpeľ a zahrieva sa na teplotu 20°C . Pridá sa 5-jód-2-aminobenzénsulfónamid (viď zlúčenina 37) (1,8 g, 6 mmol) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,2 g, 3 mol %) a zmes sa refluxuje počas 6 hodín. THF sa odparí a zvyšok sa varí v 1 M chlorovodíkovej kyseline (30 ml) a MeOH (30 ml) počas 30 min. Pridá sa EDTA (14,6 g, 50 mmol) a ľahko sa zalkalizuje (pH = 8 - 9) 1 M NaOH nasleduje extrakcia EtOAc (3 x 150 ml), sušenie (Na_2SO_4) a odparovanie rozpúšťadla poskytne hnedú tuhú látku. Triturácia n-hexánmi poskytne 0,95 g (74 %) of 5-acetyl-2-aminobenzénsulfónamidu vo forme belavého prášku. Produkt sa ďalej spracováva spôsob G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia $224-226^\circ\text{C}$ (rozkl.).

Zlúčenina 14

3-Cyklohexyl-7-(1-hydroxyiminoetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Do suspenzie 5-acetyl-2-aminobenzénsulfónamidu (viď zlúčenina 13) (0,45 g, 2,1 mmol) v 96% EtOH (40 ml) sa pridá $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (0,28 g, 4 mmol) a 2 M NaOH (2 ml). Zmes sa varí počas 2 hodín a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa tritureje vodou (25 ml) a produkt sa odfiltruje a suší, čím sa získa 0,39 g (81 %) 2-amino-5-(1-hydroxyiminoetyl)benzénsulfónamidu vo forme žltého prášku. Produkt sa ďalej spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia $230-233^\circ\text{C}$.

Zlúčenina 15

3-Cyklohexyl-7-karbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Zmes 5-kyáno-2-aminobenzénsulfónamidu (viď zlúčenina 37) (2 g, 10 mmol), koncentrovanej H_2SO_4 (4 ml) a absolútneho EtOH (4 ml) sa zahrieva na teplotu 80°C počas 5 hodín a cez noc

pri teplote 50 °C. Reakčná zmes sa naleje na ľad a extrahuje EtOAc (1 x)*. Organická fáza sa odstráni a vodná fáza sa neutralizuje Na₂CO₃ a extrahuje EtOAc (3x). Organická fáza sa odparuje do sucha a uskutoční sa stĺpcová chromatografia (EtOAc/hexán=2/1) na získanie 200 mg (9 %) karboxamidu. Karboxamid sa ďalej spracováva pomocou spôsobu G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 235-237 °C.

*[Prvá extrakcia obsahuje nitril(východisková látka) a ďalšie obsahujú vedľajší produkt]

Zlúčenina 16

3-Cyklohexyl-7-etoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Zmes 5-kyáno-2-aminobenzénsulfónamidu (viď zlúčenina 37) (3 g, 15 mmol), koncentrovaná H₂SO₄ (5 ml) a absolútny EtOH (15 ml) sa zahrievajú pri teplote 80 °C cez noc. Reakčná zmes sa naleje na ľad. Vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou. Precipitát sa premyje EtOAc na získanie 2,01 g (55 %) čistého etylesteru. Ester sa ďalej spracováva pomocou spôsobu G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 234-236 °C.

Zlúčenina 17

3-Cyklohexyl-7-kyáno-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Kyáno-2-aminobenzénsulfónamid (viď zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 234-237 °C.

Zlúčenina 18

3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Bróm-2-aminobenzénsulfónamid: Do miešaného roztoku 2-aminobenzénsulfónamidu (1,72 g; 10 mmol) v AcOH (15 ml) sa pridá roztok Br₂ (0,55 ml; 10,5 mmol) v AcOH (5 ml). Reakčná zmes sa naleje do H₂O (100 ml) a filtruje. Izolovaná tuhá látka sa adsorbuje na silikagél a uskutoční sa zrýchlená chromatografia na získanie 1,428 g (57 %) produktu (a 650 mg (20 %) 3,5-dibrómderivátu).

3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

(18): 5-Bróm-2-aminobenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom H (použitím fenylboritej kyseliny) a spôsobom G (použitím endo/exo racemickej zmesi bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxaldehydu). Teplota topenia 190,5-195,0°C.

Zlúčenina 19

3-Cyklohexyl-7-(2'-acetamidofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Nitrofenylboritá kyselina: Roztok fenylboritej kyseliny (10 g; 82 mmol) v anhydride kyseliny octovej (100 ml) pri teplote -15°C sa pridá dymivá HNO_3 (5 ml; 120 mmol) počas 30 min tak, aby sa teplota reakcie udržala pod -10°C . Reakčná zmes sa ohreje na izbovú teplotu. Reakčná zmes sa naleje na ľad a koncentruje na 50 ml. Zvyšok sa potom znovu 5x odparuje z ďalších 100 ml H_2O a nakoniec filtruje na získanie 7,1 g surového produktu vo forme zmesi izomérov. Kolónová chromatografia ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}=10/0,5$) poskytne 4,8 g (35 %) čistého produktu vo forme oleja.

2-Acetamidofenylboritá kyselina: Zmes 2-nitrofenylboritej kyseliny (2 g; 12 mmol) a 5 % Pd/C (100 mg) v EtOH (100 ml) sa hydrogenuje pri 1 bare dokým TLC neukáže kompletne zreagovanie východiskovej látky. Reakčná zmes sa filtruje cez Celite a filtrát sa odparuje do sucha. Zvyšok sa premyje hexánmi a filtruje na získanie 900 mg (55 %) 2-aminofenylboritej kyseliny. Zmes 2-aminofenylboritej kyseliny (900 mg; 6,6 mmol), trietylaminu (0,57 ml; 7 mmol) a acetylchloridu (0,5 ml; 7 mmol) sa mieša pri refluxnej teplote počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa odparuje do sucha, mieša s H_2O a filtruje na získanie 750 mg (63 %) produktu.

3-Cyklohexyl-7-(2'-acetamidofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (19): 5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím 2-acetamidofenylboritej kyseliny) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia $245-249^{\circ}\text{C}$.

Zlúčenina 20

3-Cyklohexyl-7-(2'-nitrofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím 2-nitrofenylboritej kyseliny (vid' zlúčenina 19) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia $204-207^{\circ}\text{C}$.

Zlúčenina 21

3-Cyklohexyl-7-(2'-metoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím 2-metoxyfenylboritej kyseliny) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia $219-222^{\circ}\text{C}$

Zlúčenina 22

3-Cyklohexyl-7-(2'-metoxy-4'-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

4-Trifluórmetylanizol: Sodík (12,78 g; 555 mmol) sa pridá do suchého MeOH (100 ml). Po zastavení uvoľňovania plynu sa reakčná zmes odparuje do sucha a pridá sa suchý NMP (250 ml), Cu (s) (35,3; 555 mmol) a 4-bróm-trifluórmetylbenzén (25 g; 111 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva pri teplote 130 °C počas 4 hodín, ochladí na izbovú teplotu a filtruje. Do filtrátu sa pridá voda (500 ml) a extrahuje Et₂O (2x 200 ml). Spojené organické frakcie sa premyjú H₂O (2 x 100 ml), sušia (MgSO₄) a odparujú do sucha. Kolónová chromatografia poskytne 8,05 g (41 %) produktu.

2-Metoxy-5-trifluórmetylfenylboritá kyselina: Do roztoku 4-trifluórmetylanizolu (8 g; 45 mmol) v suchom THF (80 ml) pri teplote -30 °C pod atmosférou N₂ sa pridá roztok 2,5 M n-BuLi v hexáne (20 ml; 50 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote -30 °C, potom ochladí na teplotu -70 °C a pridá sa B(Oi-Pr)₃ (14,1 ml; 64 mmol). Reakčná zmes sa cez noc nechá pomaly ohriať na izbovú teplotu. Do reakčnej zmesi sa pridá 2 M HCl (40 ml) a odparovaním sa odstráni THF. Vodný zvyšok sa extrahuje Et₂O (4x 20 ml) a spojené organické frakcie sa extrahujú 1 M NaOH (5x 17 ml). Spojené organické frakcie sa neutralizujú 10 M HCl. Vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou a premyje 1 M HCl na získanie 8,1 g (81 %) produktu.

3-Cyklohexyl-7-(2'-metoxy-4'-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (22):

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím 2-metoxy-5-trifluórmetylfenylboritej kyseliny) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 255-257 °C.

Zlúčenina 23

3-Cyklohexyl-7-(2',4'-dimetoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím 2,4-dimetoxyfenylboritej kyseliny) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 208-213 °C.

Zlúčenina 24

3-Cyklohexyl-7-(2'-(*N,N*-dimetylsulfamoyl)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-(*N,N*-dimetylsulfamoyl)fenylboritá kyselina: Do roztoku benzénsulfonylchloridu (10 ml; 78 mmol) v THF (100 ml) sa pridá 40% roztok dimetylamínu v H₂O (20 ml; 160 mmol) tak, aby sa teplota reakcie udržala pod 50 °C. Reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi sa pridá H₂O a THF sa odstráni odparovaním. Vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou a suší na získanie 14 g (97 %) *N,N*-dimetylbenzénsulfónamidu.

Roztok *N,N*-dimetylbenzénsulfónamidu (9,25 g; 50 mmol) v suchom Et₂O (150 ml) pod atmosférou N₂ sa ochladí na teplotu -70 °C a pridá sa roztok 2,5 M *n*-BuLi v hexáne (24 ml; 60 mmol) tak, aby sa teplota reakcie udržala pod -60 °C. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a reakčná zmes sa pomaly zahreje na teplotu +20 °C. Reakčná zmes sa znovu ochladí na teplotu -70 °C a pridá sa B(*Oi*-Pr)₃ (16,1 ml; 70 mmol). Reakčná zmes sa nechá schlaadiť a ohriať cez noc, pridá sa 1 M HCl (100 ml) a pokračuje sa v miešaní pri izbovej teplote počas 1 h. Reakčná zmes sa potom extrahuje Et₂O (2 x 50 ml) a spojené organické frakcie sa extrahujú 1 M NaOH (4x 50 ml). Spojené vodné frakcie sa neutralizujú 1 M HCl a extrahujú Et₂O (4 x 100 ml). Spojené organické frakcie sa sušia (Na₂SO₄) a odparujú do sucha, premyjú Et₂O/hexány na získanie 3,4 g (30 %) produktu.

3-Cyklohexyl-7-(2'-(*N,N*-dimetylsulfamoyl)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (24): 5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím 2-(*N,N*-dimetylsulfamoyl)fenylboritej kyseliny) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 290-300 °C.

Zlúčenina 25

3-Cyklohexyl-7-(2'-chlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím 2-chlórfenylboritej kyseliny) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 233-236 °C.

Zlúčenina 26

3-Cyklohexyl-7-(2'-fluórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím 2-fluórfenylboritej kyseliny) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 249-250 °C.

Zlúčenina 27

3-Cyklohexyl-7-(3'-hydroxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

3-hydroxyfenylboritá kyselina: Do miešaného roztoku hemisulfátu 3-aminofenylboritej kyseliny (6,2 g; 33,3 mmol) a 50% H_2SO_4 (3,7 ml; 33,3 mmol) v H_2O (100 ml) pri teplote -2°C sa pridáva v priebehu 1 hodiny roztok NaNO_2 (2,5 g; 36,3 mmol) v H_2O (20 ml). Reakčná zmes sa pomaly pridáva do miešaného roztoku koncentrovanej H_2SO_4 (25 ml) v H_2O (20 ml) pri refluxe. Po skončení pridávania sa reakčná zmes refluxuje počas 30 min, ochladí, pridá aktívne uhlie, zahrieva do refluxu, schladí a filtruje cez Celite. Filtrát sa sýti s NaCl (s), filtruje a extrahuje Et_2O (5 x 100 ml). Spojené organické frakcie sa sušia (Na_2SO_4) a odparujú do sucha na získanie 4,3 g (94 %) produktu.

3-Cyklohexyl-7-(3'-hydroxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (27):

3-Hydroxyfenylboritá kyselina sa spracováva spôsobom H a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 238-246 °C.

Zlúčenina 28

3-Cyklohexyl-7-(2'-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

4-(2'-Pyridyl)-2-aminobenzénsulfónamid: Miešaná zmes 5-jód-2-aminobenzénsulfónamidu (1 g; 3,3 mmol), 2-tributylstannyropyridínu (5,5 g; 15 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (240 mg, 0,34 mmol) a Ag_2O (780 mg; 3,36 mmol) v DMF (50 ml) pod atmosférou N_2 sa zahrieva pri teplote 100°C počas 6 hodín cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa odparuje do sucha a resuspenduje a mieša v $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ a nakoniec filtruje. Organická fáza sa izoluje a vodná fáza extrahuje EtOAc (2 x objem vody). Spojené organické frakcie sa sušia (Na_2SO_4), odparujú do sucha a podrobia sa kolónovej chromatografii na získanie 200 mg (24 %) produktu.

3-Cyklohexyl-7-(2'-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,7-dioxid (28):

4-(2'-Pyridyl)-2-aminobenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia $222-224^\circ\text{C}$

Zlúčenina 29

3-Cyklohexyl-7-(3'-Pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím diety-
l-3-pyridylbóranu) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia
240-242 °C.

Zlúčenina 30

3-Cyklohexyl-7-(2'-pyrimidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

4-((2,2-Dimetylpropanoyl)amino)fenylboritá kyselina: Do roztoku 4-bróm-*N*-pivaloylanilínu
(1,56 g, 6 mmol) v suchom THF (50 ml) pri teplote -78 °C sa pridá *tert*-BuLi (1,5 M v pentá-
nu, 13,3 ml, 20 mmol) a žltá zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote -78 °C pod atmosférou
N₂. Reakcia sa zháša B(OCH₃)₃ (1,7 ml, 15 mmol) a mieša počas ďalšej 1 hodiny pri teplote
-78 °C. Reakčná zmes sa potom zahreje na izbovú teplotu, hydrolyzuje 0,5 M kyselinou chloro-
vodíkovou (50 ml) a extrahuje EtOAc (3 x 80 ml), suší (Na₂SO₄) a koncentruje na zhruba 40
ml. Pomaly sa pridáva *n*-hexán (120 ml) a bezfarebný kryštalický produkt sa odfiltruje a suší,
čím sa získa 1,26 g (95 %).

N-(4-(2 pyrimidiny)fenyl)-2,2-dimetylpropánamid:

Zmes 4-((2,2-dimetylpropanoyl)amino)fenylboritej kyseliny (2,0 g, 9 mmol), 2-chlórpyrimidínu
(0,8 g, 7 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 mg, 2 mol %), 1,2-dimetoxyetánu (40 ml) a Na₂CO₃ (2 M, 7
ml, 14 mmol) sa refluxuje pod atmosférou N₂ počas 5 hodín. Zmes sa zriedi 10 % Na₂CO₃ (20
ml) a extrahuje EtOAc (3 x 50 ml). Organická vrstva sa suší (Na₂SO₄) a rozpúšťadlo sa odstráni
vo vákuu. Surový produkt sa rekryštalizuje z MeOH/vody (1:1), čím sa získa 0,52 g (85 %) *N*-
(4-(2-pyrimidiny)fenyl)-2,2-dimetylpropánamidu vo forme bezfarebných kryštálov.

4-(2-Pyrimidiny)anilín: *N*-(4-(2-pyrimidiny)fenyl)-2,2-dimetylpropánamid (1,41 g, 5,48
mmol) sa varí v 6 M kyseline chlorovodíkovej (40 ml) počas 2 hodín. Zmes sa schladí a silne
zalkalizuje NaOH (s) a extrahuje CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), suší (Na₂SO₄) a rozpúšťadlo sa odstráni
vo vákuu. Triturácia *n*-hexánmi poskytne 0,83 g (88 %) 4-(2-pyrimidiny)anilínu vo forme
svetložltého prášku. Produkt sa ďalej spracováva spôsobom B a spôsobom G (použitím cyklo-
hexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 236-238 °C.

Zlúčenina 31

3-Cyklohexyl-7-(2'-furyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím furyl-2-boritej kyseliny) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 226-228 °C.

Zlúčenina 32

3-Cyklohexyl-7-(3'-furyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím furyl-3-boritej kyseliny) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 204-205 °C.

Zlúčenina 33

3-Cyklohexyl-7-(2'-tienyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom H (použitím tienyl-2-boritej kyseliny) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 234-236 °C.

Zlúčenina 34

3-Cyklohexyl-7-(1-metyl-1*H*-2-imidazolyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Do roztoku 1-metylimidazol (4,8 ml, 60 mmol) v suchom THF (120 ml) pri teplote -78°C sa pridá *n*-BuLi (2,5 M v hexánoch, 26 ml, 65 mmol) a žltá zmes sa mieša počas 45 minút pri teplote -78 °C. Pomaly sa pridá roztok ZnCl₂ (2 M v THF, 75 ml, 150 mmol) a chladiaci kúpeľ sa odstráni. Bezfarebný roztok sa mieša počas ďalších 10 min pri teplote 0 °C. Pridá sa 5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) (2,1 g, 7 mmol) a Pd(PPh₃)₄ (0,5 g, 5 mol %) a zmes sa refluxuje počas 6 hodín. THF sa odparí a zvyšok sa nechá reagovať s EDTA (53 g, 0,18 mol) a ľahko zalkalizuje (pH = 8 - 9) 1 M NaOH, potom extrahuje EtOAc (3 x 150 ml), suší (Na₂SO₄) a po odparení rozpúšťadla sa získa tmavý olej. Zrýchlená chromatografia s 5% MeOH v CH₂Cl₂ ako elučným činidlom poskytne 1,33 g (75 %) 2-amino-5-(1-metyl-1*H*-2-imidazolyl)-1-benzénsulfónamidu vo forme bezfarebných kryštálov. Produkt sa ďalej spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia >250 °C (rozkl.).

Zlúčenina 35

3-Cyklohexyl-7-(1',2',3'-triazol-4'-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom I (použitím trimetylsilylacetylénu) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 230-234 °C (rozkl.).

Zlúčenina 36

3-Cyklohexyl-7-(5'-fenyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) sa spracováva spôsobom I (použitím fenylacetylénu) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 231-232 °C (rozkl.).

Zlúčenina 37

3-Cyklohexyl-7-(5'-metyl-1',2',4'-oxadiazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-2-aminobenzénsulfónamid: Do studeného (0 °C) miešaného roztoku 2-aminobenzénsulfónamidu (17,2 g; 100 mmol) v CHCl_3 (200 ml) sa v priebehu 1 hodiny pridáva roztok chloridu jodného (17,1 g; 105 mmol) v CHCl_3 (50 ml). Reakčná zmes sa pomaly ohreje na izbovú teplotu a nechá cez noc miešať. Reakčná zmes sa filtruje a izolovaná tuhá látka sa premyje na filteri s CHCl_3 (3x 20 ml), NaHCO_3 (nasýtený vodný roztok, 1 x 20 ml), H_2O (4x 50 ml). Izolovaná tuhá látka sa suší na získanie 27,3 g (92 %) produktu.

5-Kyáno-2-aminobenzénsulfónamid: Zmes 5-jód-2-aminobenzén-sulfónamidu (17,9 g; 60 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4,9 g; 41,9 mmol) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,5 g; 2,2 mmol) v DMF (150 ml) pod atmosférou N_2 sa zahrieva pri teplote 80 °C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa naleje do NaHCO_3 (nasýtený vodný roztok, 600 ml) a extrahuje EtOAc (9x 200 ml). Spojené organické frakcie sa premyjú NaHCO_3 (nasýtený vodný roztok) a NaCl (nasýtený vodný roztok), sušia (Na_2SO_4), filtrujú a odparujú do sucha. Zvyšok sa premyje vodou a hexánmi a sfiltruje na získanie 10,9 g (92 %) produktu.

5-(*N*-hydroxyamidino)-2-aminobenzénsulfónamid: Zmes hydroxylamínhydrochloridu (764 mg; 11 mmol) a NaOMe (616 mg; 11,4 mmol) v MeOH (10 ml) sa mieša pri izbovej teplote počas 1 hodiny, potom sa pridá 5-kyáno-2-aminobenzénsulfónamid (1 g; 5 mmol). Reakčná zmes sa nechá miešať počas 48 hodín a naleje do vody a extrahuje EtOAc (2x 50 ml). Spojené organické

frakcie sa sušia (Na_2SO_4), odparujú do sucha a purifikujú kolónovou chromatografiou na získanie 200 mg (17 %) produktu.

3-Cyklohexyl-7-(5'-metyl-1',2', 4'-axadiazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (37): Zmes 5-(*N*-hydroxyamidino)-2-aminobenzénsulfónamidu (200 mg; 0,9 mmol), NaOMe (50 mg; 1 mmol), EtOAc (5 ml), rozdrobený MS3A (2 g) v bezvodom EtOH (20 ml) sa zahrieva cez noc pri teplote 70 °C. Reakčná zmes sa odparuje do sucha, mieša s vodou a extrahuje EtOAc. Spojené organické frakcie sa sušia (Na_2SO_4) a odparujú do sucha na získanie hnedého oleja, ktorý sa spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu) na získanie po chromatografii 8 mg produktu. Teplota topenia 249-251 °C.

Zlúčenina 38

3-Cyklohexyl-7-acetamido-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid
7-Amino-3-cyklohexyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: Do miešaného roztoku 7-amino-3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu (0,5 g; 2 mmol) v suchom THF (10 ml) pri teplote -70 °C sa pridáva roztok 1,5 M DIBALH v toluéne (2,7 ml; 4 mmol) pod atmosférou N_2 . Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote -70 °C; 2 hodiny pri teplote -40 °C a potom sa ohreje na teplotu 0 °C. Reakcia sa zháša H_2O a mieša počas 30 minút pri teplote 0 °C a nechá sa bez miešania stáť cez noc pri teplote +5 °C stáť. Zmes sa odparuje do sucha, resuspenduje v MeOH a filtruje. Izolovaná tuhá látka sa premyje MeOH a filtruje sa. Uskutoční sa adsorpcia spojených filtrátov na silikagél. Kolónová chromatografia (EtOAc) poskytne 200 mg produktu.

7-Acetylamo-3-cyklohexyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (38): Zmes 7-amino-3-cyklohexyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu (100 mg; 0,26 mmol), acetylchloridu (20 μl ; 0,29 mol) a trietylaminu (42 μl ; 0,3 mmol) sa mieša počas 2 h pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa znovu suspenduje v H_2O a filtruje. Izolovaná tuhá látka sa purifikuje kolónovou chromatografiou (EtOAc) na získanie 22 mg zlúčeniny 27a. Teplota topenia 202-206 °C

Zlúčenina 39

3-Cyklohexyl-7-metylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

3-Cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: 2-Aminobenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom E (použitím cyklohexánkarbonylchloridu),

3-Cyklohexyl-7-nitro-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: Do miešaného roztoku KNO_3 (1,2 g; 11,5 mmol) a koncentrovanej H_2SO_4 (8 ml) pri teplote $5\text{ }^\circ\text{C}$ sa pridá roztok 3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu v koncentrovanej H_2SO_4 (8 ml). Reakčná zmes sa nechá ohriať na izbovú teplotu a nechá miešať cez noc. Produkt sa vyzráža pomalým pridaním ľadu a izoluje filtráciou. Surový produkt (4,3 g) sa použije bez ďalšej purifikácie

7-Amino-3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: Miešaná suspenzia 3-cyklohexyl-7-nitro-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu (4,2 g; 14 mmol) a 10% Pd/C (400 mg) v absolútnom EtOH (100 ml) sa hydrogenuje pri 1 bare. Po zreagovaní vypočítaného množstva H_2 , sa reakčná zmes filtruje cez Celite. Celite sa premyje DMF (2 x 75 ml) a spojené organické frakcie sa odparujú do sucha. Zvyšok sa znovu suspenduje v EtOAc/i-PrOH a vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou. Izolovaná tuhá látka sa rozpustí v 0,5 M NaOH (vodný) a znovu sa vyzráža so 4 M HCl (vodný). Filtrácia poskytne 1,6 g produktu.

7-Metylsulfonylamino-3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: Do miešaného roztoku 7-amino-3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu (1 g; 3,6 mmol) a trietylamínu (1,2 ml; 8 mmol) v suchom THF (25 ml) sa pridá metánsulfonylchlorid (0,6 ml; 8 mmol) a mieša sa pri izbovej teplote počas 2 hodín. Reakčná zmes sa odparuje do sucha, znovu suspenduje v H_2O /EtOAc a filtruje. Filtrát sa adsorbuje na silikagél. Kolónová chromatografia (CH_2Cl_2 :acetón = 9:1) poskytne 210 mg produktu.

3-Cyklohexyl-7-metylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (39): 7-Metylsulfonylamino-3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid sa spracováva spôsobom F. Teplota topenia $255\text{--}258\text{ }^\circ\text{C}$.

Zlúčenina 40

3-Cyklohexyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

3-Trifluórmetyl-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: Na 2-aminobenzénsulfónamid sa zavedie chrániaca skupina trifluóracetylu použitím spôsobu C. Do tohto roztoku (1 g; 4 mmol) v H_2SO_4

(16 ml) pri teplote 0 °C sa pridá tuhá látka KNO₃ (4,4 mmol). Reakčná zmes sa nechá ohriať na izbovú teplotu a mieša sa cez noc. Reakčná zmes sa naleje do ľadovej vody (150 ml), filtruje a suší na získanie 1,11 g (94 %) čistého produktu vo forme žltej tuhej látky.

3-Cyklohexyl-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (40):

3-Trifluórmetyl-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid sa spracováva podľa nasledujúcej schémy: spôsob D a spôsob F (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 209-211 °C.

Zlúčenina 41

3-Cyklohexyl-7-fenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

4-Fenylsulfonylanilín sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob B a spôsob G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 243-245 °C.

Zlúčenina 42

2-Cyklohexyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinazolínsulfónamid

Do roztoku 2-aminobenzylamínu (3 g; 25 mmol) v THF (50 ml) sa pridá anhydrid trifluóroctovej kyseliny (3,8 ml; 27 mmol) a mieša sa pri izbovej teplote počas 2 hodín. Reakčná zmes sa odparuje do sucha, mieša s H₂O a filtruje. Surový produkt sa spracováva spôsobom A (použitím 25 % NH₃ (vodný) ako amín) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 178-180 °C.

Zlúčenina 43

3-Cyklohexyl-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

4-Sulfamoylantranilamid: Do miešaného roztoku ClSO₃H (20 ml) sa v malých dávkach pridá antranilamid (7,5 g; 55 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 100 °C počas 1 hodiny a potom sa naleje do ľadovej vody (300 ml). Vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou a suší na filtri. Izolovaná tuhá látka sa rozpustí v 25% NH₃ (vodný) a mieša pri izbovej teplote cez noc. Vodná fáza sa premyje EtOAc a koncentruje na 20 ml. Vodná fáza sa sýti s NaCl (s) a extrahuje THF (3 x 50 ml). Spojené organické frakcie sa odparujú do sucha a uskutoční sa kolónová chromatografia na získanie 13 mg produktu.

3-Cyklohexyl-7-sulfamoyl-7,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (43):

4-Sulfamoylantranilamid sa spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu), Fab+ 310, ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,1 (1 H; br.), 8,0 (1 H; d), 7,58 (1 H; dd), 7,3 (1 H; br.), 7,05 (2H; br.), 6,79 (1 H; d), 4,5 (1 H; m), 1,8-1,5 (6H; m), 1,2-1,0 (5H; m).

Zlúčenina 44

3-Cyklohexyl-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Amino-5-sulfamoylbenzénsulfónamid (viď zlúčenina 101) sa spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 252-254 °C.

Zlúčenina 45

3-Metyl-7-dimetylsulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

3-Metyl-7-dimetylsulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid sa redukuje použitím spôsobu F. Teplota topenia 210-212 °C.

Zlúčenina 46

N,N-dimetytsulfónamid 2-cyklohexyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinazolínu

Do roztoku 2-aminobenzylamínu (3 g; 25 mmol) v THF (50 ml) sa pridá anhydrid trifluóroctoovej kyseliny (3,8 ml; 27 mmol) a mieša sa pri izbovej teplote počas 2 hodín. Reakčná zmes sa odparuje do sucha, mieša s H₂O a filtruje. Surový produkt sa spracováva spôsobom A (použitím dimetylamínu ako amínu), spôsobom D a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia > 300 °C. MS (elektrospray) M^+ 323, ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 7,2 (1 H; dd); 7,1 (1 H; d); 6,68 (1 H; br); 6,62 (1 H; d); 3,85 (1 H; s); 3,8 (2H; s); 2,2 (1 H; br); 1,8-1,0 (11 H; m).

Zlúčenina 47

3-Cyklohexyl-7-dimetylaminosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu), spôsob A (použitie dimetylamínu ako amínu), spôsob F. Teplota topenia 243-245 °C.

Zlúčenina 48

3-Cyklohexyl-7-(*N,N*-dietylamino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchlorid), spôsob A (použitie dietylamínu ako amínu), spôsob F. Teplota topenia 207-209 °C.

Zlúčenina 49

3-Cyklohexyl-7-pyrolidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu), spôsob A (použitie pyrolidínu ako amínu), spôsob F. Teplota topenia 244-246 °C.

Zlúčenina 50

3-Metyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob C, spôsob A (použitie piperidínu ako amínu), spôsob D, spôsob G [použitie paraldehdu a katalytického množstva TsOH]. Teplota topenia 255-256 °C.

Zlúčenina 51

3-Cyklopropyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob C, spôsob A (použitie piperidínu ako amínu), spôsob D, spôsob G [použitie cyklopropánkarboxaldehydu]. Teplota topenia 228-231 °C.

Zlúčenina 52

3-Izopropyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsobom G, spôsob A (použitie piperidínu ako amínu), spôsob D, spôsob G [použitie izobutyraldehydu]. Teplota topenia 237-239 °C.

Zlúčenina 53

3-Propyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob C, spôsob A (použitie piperidínu ako amínu), spôsob D, spôsob G [použitie butyraldehydu]. Teplota topenia 147,4-151,2 °C.

Zlúčenina 54

3-Benzyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob C, spôsob A (použitie piperidínu ako amínu), spôsob D, spôsob G [použitím fenylacetaldehydu]. Teplota topenia 242-244 °C.

Zlúčenina 55

3-Cyklopentyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Cyklopentánkarboxaldehyd: Do miešaného roztoku cyklopentánkarboxylovej kyseliny (2,16 ml; 20 mmol) v suchom THF (50 ml) pri izbovej teplote pod atmosférou N_2 sa pridá $NaBH_4$ (2,28 g; 60 mmol) a nechá sa miešať počas 20 min. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu $0\text{ }^{\circ}C$ a v priebehu 1 hodiny sa pridáva BF_3OEt_2 (10 ml; 80 mmol), zatiaľ čo teplota reakcie sa udržiava pod teplotou $+3\text{ }^{\circ}C$. Do reakčnej zmesi sa pridá $NaHCO_3$ (nasýtený vodný roztok.), H_2O a extrahuje $EtOAc$. Spojené organické frakcie sa premyjú $NaCl$ (nasýtený vodný roztok), sušia (Na_2SO_4) a odparujú do sucha na získanie 1,4 g oleja, ktorý sa použije bez ďalšej purifikácie.

Olej (1,4 g) sa rozpustí v CH_2Cl_2 (75 ml) a pridá sa PCC na Al_2O_3 (30 g; 30 mmol)* a nechá sa miešať počas 1 hodiny pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa filtruje a odparený filtrát sa nanesie na silikagél. Kolónovou chromatografiou sa získa čistý aldehyd, ktorý sa použije ako roztok v CH_2Cl_2 .

*[vid' Cheng Y.-S., Liu W.-L. a Chen S.-H., *Synthesis*, (1980) 223.]

3-Cyklopentyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (55):

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob C, spôsob A (použitie piperidínu ako amínu), spôsob D, spôsob G [použitie cyklopentánkarboxaldehydu]. Teplota topenia $258-260\text{ }^{\circ}C$.

Zlúčenina 56

3-Cyklohexyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu), spôsob A (použitie piperidínu ako amínu), spôsob F. Teplota topenia $262-264\text{ }^{\circ}C$.

Zlúčenina 57

3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob C, spôsob A (použitie piperidínu ako amínu), spôsob D, spôsob G [použitím endo/exo racemickej zmesi 2-norbornylénkarboxaldehydu]. Izolujú sa dve oddelené diastereoizoméne zmesi s teplotou topenia (A) $240-242\text{ }^{\circ}C$ a teplotou topenia (B) $234-238\text{ }^{\circ}C$.

Zlúčenina 58

3-Cyklohexyl-7-(1',2',3',6'-tetrahydropiperidino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu), spôsob A (použitie 1,2,3,6-tetrahydropyridínu ako amínu), spôsob F. Teplota topenia: 237-239 °C.

Zlúčenina 59

3-Cyklohexyl-7-(*N*-metyl-*N*-fenylamino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu), spôsob A (použitie *N*-metylanilínu ako amínu), spôsob F. Teplota topenia 210-212 °C.

Zlúčenina 60

3-Cyklohexyl-7-(1'-(1',2',3',4'-tetrahydrochinoliny))sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu), spôsob A (použitím 1,2,3,4-tetrahydrochinolínu ako amínu), spôsob F. Teplota topenia 218-220 °C.

Zlúčenina 61

3-Cyklohexyl-7-(4'-metylpiperazino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob C, spôsob A (použitie *N*-metylpiperazínu ako amínu), spôsob D, spôsob G (použitie cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 227-229 °C.

61 soľ metánsulfonátu: 61 (0,6 g; 1,4 mmol) sa rozpustí v 99% EtOH (30 ml) a pridá sa roztok 1 M CH₃SO₃H v 99% EtOH. Zmes kvôli precipitácii sa nechá stáť počas 2 hodín a soľ sa izoluje filtráciou. Zloženie soli sa kvôli stabilite v porovnaní s voľnou bázou skontroluje metódou HPLC. Bolo zistené, že za týchto podmienok je soľ stabilná voči hydrolýze a má rozpustnosť vo vode 10 mg/ml

Zlúčenina 62

3-Cyklohexyl-7-(4'-metylsulfonylpiperazino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

N-Mezylpiperazínium chlorid: Do miešaného roztoku piperazínu (4,3 g; 50 mmol) v CH_2Cl_2 (50 ml) pri teplote $+5\text{ }^\circ\text{C}$ sa pridá roztok $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (4,25 ml; 55 mmol) v CH_2Cl_2 (15 ml). Hustá reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote počas 12 hodín, pridá sa CH_2Cl_2 (100 ml) a extrahuje 1 M HCl (300 ml). Vytvorený precipitát vo vodnej fáze sa odfiltruje, čím sa získa 2,66 g N-mezylpiperazínium chlorid (32 %).

3-Cyklohexyl-7-(4'-metylsulfonylpiperazino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (62): 2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu), spôsob A (použitie N-Mezylpiperazínium chloridu ako amínu (1,5 ekviv.), na neutralizáciu sa použijú 3 ekviv. K_2CO_3), spôsob F. Teplota topenia $272\text{--}274\text{ }^\circ\text{C}$.

Zlúčenina 63

3-Cyklohexyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu), spôsob A (použitie morfolínu ako amínu), spôsob F. Teplota topenia $262\text{--}264\text{ }^\circ\text{C}$.

Zlúčenina 64

3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-7-bróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Bróm-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 18) sa spracováva spôsobom G (použitie endo/exo racemickej zmesi bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxaldehydu). Teplota topenia $200\text{--}204\text{ }^\circ\text{C}$.

Zlúčenina 65

2-Metyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-N,N-dimetylsulfónamid

2-Metyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín: Roztok antranilamidu (13,6 g; 100 mmol) v octovej kyseline (100 ml) sa refluxuje počas 60 hodín. Reakčná zmes sa odparuje do sucha, suspenduje v H_2O , filtruje a premýva NaHCO_3 dokým filtrát nemá pH 8 - 8,5.

2-Metyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-N,N-dimetylsulfónamid:

2-Metyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín sa spracováva spôsobom A (použitím dimetylamínu ako amínu). Teplota topenia 264-266 °C.

Zlúčenina 66

2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolínsulfónamid

2-Trifluóracetamidobenzamid (vid' zlúčenina 68) sa spracováva spôsobom A (použitím 0,5 M NH_3 v THF ako amínu). Teplota topenia 311-314 °C.

Zlúčenina 67

N,N-dimetylsulfónamid 2-trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín

2-Trifluóracetamidobenzamid (vid' zlúčenina 68) sa spracováva spôsobom A (použitím dimetylamínu ako amínu). Teplota topenia 257-258 °C.

Zlúčenina 68

2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-1',2',3',6'-tetrahydropiperidinosulfónamid

Do miešanej zmesi antranilamidu (13,6 g; 100 mmol) v THF (100 ml) pri teplote 0 °C sa pridá anhydrid trifluóroctovej kyseliny (15,2 ml; 110 mmol), nechá sa ohriať na izbovú teplotu a mieša cez noc. Reakčná zmes sa odparuje do sucha, suspenduje v H_2O a filtruje. Izolovaná tuhá látka sa suší na vzduchu na získanie 21,6 g (93 %) 2-trifluóracetamidobenzamidu. 2-Trifluóracetamidobenzamid sa spracováva spôsobom A (použitím 1,2,3,6-tetrahydropyridínu ako amínu). Teplota topenia 227-230 °C.

Zlúčenina 69

N-cyklohexylsulfónamid 2-trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín

2-Trifluóracetamidobenzamid (vid' zlúčenina 68) sa spracováva spôsobom A (použitím cyklohexylamínu ako amínu). Teplota topenia 261-263 °C.

Zlúčenina 70

2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolínmorfolinosulfónamid

2-Trifluóracetamidobenzamid (vid' zlúčenina 68) sa spracováva spôsobom A (použitím morfolínu ako amínu). Teplota topenia 282-285 °C.

Zlúčenina 71

2-Cyklohexyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-N,N-dimetylsulfónamid

Antranilamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob A (použitie 25% NH_3 (vodný) ako amínu. Reakčná zmes obsahuje ako 5-monosulfónamid, tak i 5,7-disulfónamid, ktoré sa separujú chromatografiou) spôsob G (použitie cyklohexánkarboxaldehydu. Aminál autooxiduje na aromatický hydroxychinazolín). Teplota topenia 306-310 °C.

Zlúčenina 72

3-Metyl-7-sulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

3-Metyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (vid' zlúčenina 73) sa spracováva spôsobom A (použitím 0,5M NH_3 v THF ako amínu). Teplota topenia 295-297 °C.

Zlúčenina 73

3-Metyl-7-dimetylsulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid (17,2 g; 100 mmol) sa refluxuje v AcOH počas 5 dní. Vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou a premyje vodou na získanie 17,8 g (91 %) 3-metyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu 3-Metyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid sa spracováva spôsobom A (použitím dimetylamínu ako amínu). Teplota topenia 260-261 °C.

Zlúčenina 74

3-Metyl-7-(1',2',3',6'-tetrahydropiperidino)sulfonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

3-Metyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (vid' zlúčenina 73) sa spracováva spôsobom A (použitím 1,2,3,6-tetrahydropiperidínu ako amínu). Teplota topenia 265-268 °C.

Zlúčenina 75

3-Metyl-7-cyklohexylsulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

3-Metyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (vid' zlúčenina 73) sa spracováva spôsobom A (použitím cyklohexylamínu ako amínu). Teplota topenia 239-242 °C.

Zlúčenina 76

3-Trifluórmetyl-7-dimetylsulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob C a spôsob A (použitie dimetylamínu ako amínu). Teplota topenia 240-242 °C.

Zlúčenina 77

2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolínsulfónová kyselina

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob C a spôsob A (použitie NaOH namiesto amínu). Teplota topenia >330 °C.

Zlúčenina 78

3-Cyklohexyl-8-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

m-Toluidin sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob B [2-amino-6-metylbenzénsulfónamid sa separuje od 2-amino-4-metylbenzénsulfónamidu rekryštalizáciou (EtOAc/hexán)], 2-Amino-6-metylbenzénsulfónamid sa ďalej purifikuje kolónovou chromatografiou a spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 228-230 °C.

Zlúčenina 79

3-Cyklohexyl-8-hydroxymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Chlór-3-cyklohexyl-7,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid-8-karboxylová kyselina: Do roztoku 5-chlór-3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu (viď zlúčenina 80) (0,30 g, 1,0 mmol) v suchom THF (15 ml) pri teplote -78 °C sa pridá *s*-BuLi v cyklohexáne (1,3 M, 1,6 ml, 2,1 mmol) pod atmosférou N₂. Žltá zmes sa mieša počas 15 minút pri teplote -78 °C a roztokom sa počas 30 minút nechá prebublávať suchý, plynný CO₂. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a zmes sa ohreje na teplotu 0 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku a zvyšok sa trituruje kyselinou chlorovodíkovou (0,2 M, 12 ml). Surový produkt sa rekryštalizuje z 50 % MeOH, čím sa získa 300 mg (82 %) 5-chlór-3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid-8-karboxylovej kyseliny vo forme bezfarebných kryštálov.

3-Cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid-8-karboxylová kyselina: 5-chlór-3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid-8-karboxylová kyselina (160 mg, 0,47 mmol) sa rozpustí v 99 % EtOH (50 ml) a hydrogenuje počas 24 hodín použitím Pd/C (10 %, 10 mg) pri tlaku 1 bar. Pridá sa NaOH (1 M, 12 ml) a zmes sa filtruje cez vrstvu Celitu™ a koncentruje na 10 ml a koncentrovaná kyselina chlorovodíková sa pomaly pridá do precipitátu, čím sa získa 110 mg (76 %) 3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid-8-karboxylovej kyseliny vo forme bezfarebného prášku.

3-Cyklohexyl-8-hydroxymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (79): NaBH_4 v triglyme (2 M, 0,75 ml, 1,5 mmol) sa rozpustí v suchom THF (20 ml) a pod atmosférou N_2 sa ochladí na teplotu $-50\text{ }^\circ\text{C}$, pridá sa BF_3 -eterát (0,25 ml, 2,0 mmol) a zmes sa mieša počas 10 minút pri teplote $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Tuhá 3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid-8-karboxylová kyselina (170 mg, 0,55 mmol) sa pridá naraz a suspenzia sa mieša počas 6 hodín pri teplote $-50\text{ }^\circ\text{C}$ a cez noc pri teplote $20\text{ }^\circ\text{C}$. Zmes sa hydrolyzuje kyselinou chlorovodíkovou (1 M, 2 ml) a rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku. Zvyšok sa extrahuje EtOAc (50 ml) a organická vrstva sa premyje soľankou (10 ml), suší (Na_2SO_4) a odparuje do sucha. Produkt sa purifikuje zrýchlenou chromatografiou na stĺpci silikagélou použitím EtOAc:n-hexán (2:1, v/v) ako elučného činidla, čím sa získa 100 mg (62 %) 3-cyklohexyl-8-hydroxymetyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu vo forme bezfarebných ihličiek. Produkt sa ďalej spracováva spôsobom F. Teplota topenia $220\text{--}223\text{ }^\circ\text{C}$.

Zlúčenina 80

3-Cyklohexyl-8-(2-metoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Chlór-3-cyklohexyl-7,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: 3-Chlóranilín sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob B nasledovaný spôsobom E (použitím cyklohexylkarbonylchloridu).

5-Chlór-3-cyklohexyl-8-jód-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: Do roztoku 5-chlór-3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu (596 mg, 2 mmol) v suchom THF (20 ml) pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sa pridá pod atmosférou N_2 s-BuLi v cyklohexáne (1,3 M, 3,8 ml, 5 mmol). Žltá zmes sa mieša počas 15 minút pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a pridá sa roztok I_2 (1,27 g, 5 mmol) v suchom THF (5 ml). Chladiaci kúpeľ sa odstráni a zmes sa ohreje na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$. Pridá sa NaHSO_3 (5 %, 20 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 30 ml), suší (Na_2SO_4) a odparuje do sucha na získanie 0,76 g (90 %) 5-chlór-3-cyklohexyl-8-jód-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu.

5-Chlór-3-cyklohexyl-8-(2-metoxyfenyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: Zmes 5-chlór-3-cyklohexyl-8-jód-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu (290 mg, 0,68 mmol), 2-metoxyfenylboritá kyselina (122 mg, 0,80 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg, 2 mol %) v 1,2-dimetoxyetáne (50 ml) a Na_2CO_3 (2M, 2 ml, 4 mmol) sa refluxujú pod atmosférou N_2 počas 2 hodín. Rozpúšťadlá sa odstránia za redukovaného tlaku a zvyšok sa extrahuje EtOAc (2 x 40 ml) a organická vrstva sa premyje nasýteným NaHCO_3 (20 ml), suší (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo sa

odstráni za redukovaného tlaku. Produkt sa purifikuje zrýchlenou chromatografiou na stĺpci silikagelu použitím EtOAc:n-hexán (1:2, v/v) ako elučného činidla, čím sa získa 200 mg (73 %) 5-chlór-3-cyklohexyl-8-(2-metoxyfenyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu vo forme bezfarebných kryštálov.

3-Cyklohexyl-8-(2-metoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzothiadiázín-7,7-dioxid (80): 5-Chlór-3-cyklohexyl-8-(2-metoxyfenyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (190 mg, 0,47 mmol) sa rozpustí v 99 % EtOH (30 ml) a hydrogenuje použitím Pd/C (10%, 10 mg) pri tlaku 1 bar. Zmes sa filtruje cez vrstvu CelituTM a rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku, čím sa získa 174 mg (100 %) 5-chlór-3-cyklohexyl-8-(2-metoxyfenyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu vo forme bezfarebných kryštálov. Produkt sa spracováva spôsobom F. Teplota topenia 100-105 °C.

Zlúčenina 81

3-Cyklohexyl-8-(3-metoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Rovnaká syntéza ako pre zlúčeninu 80 (použitím 3-metoxyfenylboritej kyseliny pre krížové kuplovanie s Pd katalyzátorom). Teplota topenia 108-115 °C.

Zlúčenina 82

3-Cyklohexyl-8-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Chlór-3-cyklohexyl-8-(dihydroxyboryl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: Do roztoku 5-chlór-3-cyklohexyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu (viď zlúčenina 80) (0,60 g, 2,0 mmol) v suchom THF (15 ml) pri teplote -78 °C sa pridá pod atmosférou N₂ s-BuLi v cyklohexáne (1,3 M, 3,8 ml, 5 mmol). Žltá zmes sa mieša počas 15 minút pri teplote -78 °C a pridá sa B(OCH₃)₃ (0,57 ml, 5 mmol). Chladiaci kúpeľ sa odstráni a zmes sa ohreje na teplotu 0 °C a mieša počas ďalšej 1 hodiny. Zmes sa hydrolyzuje kyselinou chlorovodíkovou (0,5 M, 12 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 50 ml), suší (Na₂SO₄) a odparuje do sucha na získanie 0,65 g (95 %) 5-chlór-3-cyklohexyl-8-(dihydroxyboryl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu.

5-Chlór-3-cyklohexyl-8-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: Zmes 5-chlór-3-cyklohexyl-8-(dihydroxyboryl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu (440 mg, 1,28 mmol), 2-brómpyridínu (0,14 ml, 1,50 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg, 2 mol %) v 1,2-dimetoxyetáne (30 ml) a Na₂CO₃ (2M, 3 ml, 6 mmol) sa refluxuje pod atmosférou N₂ počas 24

hodín. Rozpúšťadlá sa odstránia za redukovaného tlaku a zvyšok sa nechá reagovať s nasýteným NH_4Cl (10 ml) a extrahuje sa EtOAc (2 x 40 ml). Organická vrstva sa premyje vodou (20 ml), suší (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku. Produkt sa purifikuje zrýchlenou chromatografiou na stĺpci silikagélu použitím EtOAc:n-hexánu (2:1, v/v) ako elučného činidla, čím sa získa 280 mg (58 %) 5-chlór-3-cyklohexyl-8-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid vo forme bezfarebných kryštálov.

3-Cyklohexyl-8-(2 pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (82): 5-chlór-3-cyklohexyl-8-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (0,268 g, 0,713 mmol) sa rozpustí v 99 % EtOH (50 ml) a hydrogenuje použitím Pd/C (10 %, 10 mg) pri tlaku 4 barov počas 24 hodín. Zmes sa filtruje cez vrstvu CelituTM a rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku. Zvyšok sa rozpustí v EtOAc (50 ml) a premyje fosfátovým pufrom (pH = 7, 10 ml), suší (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku, čím sa získa 200 mg (82 %) 3-cyklohexyl-8-(2-pyridyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu vo forme bezfarebných kryštálov. Produkt sa ďalej spracováva spôsobom F. Teplota topenia 200-203 °C.

Zlúčenina 83

3-Cyklohexyl-8-metoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

m-Anizidín sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob B [2-amino-6-metoxybenzénsulfónamid sa separuje od 2-amino-4-metoxybenzénsulfónamidu zrýchlenou chromatografiou (EtOAc/hexán)] a potom spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 221-223 °C.

Zlúčenina 84

5,7-Dibróm-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Amino-3,5-dibrómbenzénsulfónamid (viď zlúčenina 125) sa spracováva spôsobom G (použitím etylformiátu a katalytického množstva trietylamínu). Teplota topenia 289-292 °C.

Zlúčenina 85 a zlúčenina 86

3-Cyklohexyl-2-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (85) a 3-Cyklohexyl-4-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (86)

3-Cyklohexyl-7-morfolinosulfonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid:

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu) a spôsob A (použitím morfolínu ako amínu), ktoré poskytnú 3-cyklohexyl-7-morfolinosulfonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid.

3-Cyklohexyl-2-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid a 3-cyklohexyl-4-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid; Zmes 3-cyklohexyl-7-morfolinosulfonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu (2 g; 5 mmol), DEAD (2,35 ml; 15 mmol), PPh₃ (4 g; 15 mmol) v suchom THF (30 ml) sa ochladí na teplotu 0°C a pridá sa MeOH (1,25 ml; 30 mmol). Reakčná zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote, odparuje do sucha, mieša s EtOAc a filtruje. Izolovaný precipitát sa mieša s CH₂Cl₂ a filtruje na získanie 2-metyl izoméru vo filtráte a 4-metyl izoméru ako precipitátu..

4-metyl sa purifikuje rekryštalizáciou z DMSO/H₂O. 2-Metyl izomér sa purifikuje kolónovou chromatografiou (EtOAc).

3-Cyklohexyl-2-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (85): 3-Cyklohexyl-2-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid sa redukuje podľa spôsobu F. Teplota topenia 243-245 °C.

3-Cyklohexyl-4-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (86): 3-Cyklohexyl-4-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid sa redukuje podľa spôsobu F. Teplota topenia 207-210 °C.

Zlúčenina 87

7-Metylsulfonylamino-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid 1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid: 2-Aminobenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom E (použitím 4-chlórbutanoylchloridu).

7-Nitro-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid: Do miešaného roztoku 1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu (222 mg; 1 mmol) v H₂SO₄ (2 ml) pri teplote 5 °C sa pridá roztok KNO₃ (122 mg; 1,2 mmol) v H₂SO₄ (2 ml). Re-

akčná zmes sa ohreje na izbovú teplotu a mieša počas 2 hodín. Reakčná zmes sa naleje do ľadovej vody, filtruje a suší na vzduchu na získanie 190 mg (71 %) produktu.

7-Amino-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-7,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid: Do miešaného roztoku 7-nitro-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu (167 mg; 0,6 mmol) v suchom THF (2 ml) pri teplote $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridá naraz LiAlH_4 (115 mg; 3 mmol). Reakčná zmes sa ohreje na izbovú teplotu a mieša cez noc. Reakčná zmes sa zháša pridaním H_2O a 10 M NaOH, mieša, filtruje cez celite a odparuje do sucha na získanie 150 mg produktu.

7-Metylsulfonylamino-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid (87): Do miešaného roztoku 7-amino-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxidu (150 mg; 0,5 mmol) a trietylaminu (70 μl ; 0,5 mmol) v THF (1 ml) sa pridá roztok $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (40 μl ; 0,5 mmol) v THF (1 ml) a mieša pri izbovej teplote cez noc. Reakčná zmes sa odparuje do sucha, suspenduje v H_2O a extrahuje EtOAc. Spojené organické frakcie sa odparujú do sucha. Kolónovou chromatografiou sa získa 40 mg produktu. Teplota topenia $177\text{--}180\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Zlúčenina 88

7-Sulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie 4-chlórbutanoylchloridu), spôsob A (použitie 0,5 M NH_3 v THF ako amínu), spôsob F (použitie LiAlH_4 a pri izbovej teplote). Teplota topenia $260\text{--}262\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Zlúčenina 89

7-Metylsulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie 4-chlórbutanoylchloridu), spôsob A (použitím metylaminu ako amínu), spôsob F (použitie LiAlH_4 a pri izbovej teplote). Teplota topenia $244\text{--}245\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Zlúčenina 90

7-Cyklohexylsulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie 4-chlórbutanoylchloridu), spôsob A (použitie cyklohexylamínu ako amínu), spôsob F (použitie LiAlH_4 a pri izbovej teplote). Teplota topenia 195-197 °C.

Zlúčenina 91

7-Dimetylsulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie 4-chlórbutanoylchloridu), spôsob A (použitie dimetylamínu ako amínu), spôsob F (použitie LiAlH_4 a pri izbovej teplote). Teplota topenia 240-243 °C.

Zlúčenina 92

7-Metylsulfamoyl-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie 4-chlórbutanoylchloridu), spôsob A (použitie metylamínu ako amínu). Teplota topenia 244-247 °C.

Zlúčenina 93

7-Dimetylsulfamoyl-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom E (použitie 4-chlórbutanoylchloridu) a spôsobom A (použitie dimetylamínu). Teplota topenia 251-253 °C.

Zlúčenina 94

7-Cyklohexylsulfamoyl-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie 4-chlórbutanoylchloridu), spôsob A (použitie cyklohexylamínu ako amínu). Teplota topenia 151-153 °C.

Zlúčenina 95

7-(1',2',3',6'-Tetrahydropiperidino)sulfonyl-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitím 4-chlórbutanoylchloridu), spôsob A (použitie 1,2,3,6-tetrahydropyridínu ako amínu). Teplota topenia 204-206 °C.

Zlúčenina 96

3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2,4-Dimetylanilín sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: Spôsob B, spôsob G [použitie racemickej endo/exo zmesi bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxaldehydu, kolónovou chromatografiou sa získajú dve diastereoizomérne frakcie, každá je zmesou diastereoizomérov]. Izomérna zmes A, teplota topenia 160-165 °C; izomérna zmes B, teplota topenia 182-187 °C.

Zlúčenina 97

3-Cyklohexyl-7-(*N,N*-dietylsulfamoyl)-5-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

3-Cyklohexyl-7-(*N,N*-dietylsulfamoyl)-5-formyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid: 2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu) a spôsob A (použitie dietylamínu ako amínu). Do produktu z tohto spracovania (0,60 g, 1,5 mmol) rozpusteného v suchom THF (15 ml) pri teplote –78 °C sa pridá pod atmosférou N₂ s-BuLi v cyklohexáne (1,3 M, 2,5 ml, 3,2 mmol). Žltá zmes sa mieša počas 25 minút pri teplote –78 °C. Reakcia sa zhasá suchým DMF (0,3 ml, 4 mmol) a zmes sa mieša počas 20 minút pri teplote –78 °C. Chladiaci kúpeľ sa odstráni a zmes sa ohreje na teplotu 0 °C. Pridá sa kyselina chlorovodíková (0,5 M, 10 ml) a zmes sa extrahuje EtOAc (40 ml). Organická vrstva sa premyje soľankou (10 ml), suší (Na₂SO₄) a odparuje do sucha. Zvyšok sa rozpustí v acetóne (8 ml), pridá sa Et₂O (30 ml) a v priebehu niekoľkých minút sa produkt kryštalizuje, čím sa získa 0,41 g (64 %) 3-cyklohexyl-7-(*N,N*-dietylsulfamoyl)-5-formyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxidu vo forme bezfarebných kryštálov.

3-Cyklohexyl-7-(*N,N*-dietylsulfamoyl)-5-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (97): 3-Cyklohexyl-7-(*N,N*-dietylsulfamoyl)-5-formyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (0,20 g, 0,46 mmol) sa rozpustí v 99 % EtOH (60 ml). Pre úplnú hydrogenáciu sa po malých kapkách pridá kyselina chlorovodíková. Zmes sa hydrogenuje použitím Pd/C (10 %, 10 mg) pri tlaku 4 barov počas 24 hodín. Zmes sa filtruje cez Celite™ a odparuje do sucha. Zvyšok sa rozpustí v EtOAc (50 ml) a premyje vodou (10 ml), suší (Na₂SO₄) a odparuje do sucha, čím sa získa 0,18 mg (95 %) 3-cyklohexyl-7-(*N,N*-dietylsulfamoyl)-5-metyl-1,2-dihydro-1,2,4-

benzotiadiazín-1,1-dioxidu vo forme bezfarebného prášku. Produkt sa ďalej spracováva spôsobom F. Teplota topenia 206-208 °C.

Zlúčenina 98

3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-difenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid
3,5-Dibróm-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 125) sa spracováva spôsobom H (použitím fenyloboritej kyseliny) a spôsobom G (použitím endo/exo racemickej zmesi bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxaldehydu). Teplota topenia 222-225 °C.

Zlúčenina 99

3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-disulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Aminobenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom A (použitím 25% NH₃ (vodný) ako amínu) a spôsobom G (použitím endo/exo racemickej zmesi bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxaldehydu). Teplota topenia 172-180 °C.

Zlúčenina 100

3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-dichlór-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid
2,4-Dichlóranilín sa spracováva spôsobom B a spôsobom G (použitím racemickej endo/exo zmesi bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxaldehydu. Produkt sa izoluje ako zmes diastereoizomérov). Teplota topenia 149-151 °C.

Zlúčenina 101

5-Bróm-3-cyklohexyl-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Amino-5-sulfamoylbenzénsulfónamid: Miešaná suspenzia 2-amino-4-chlór-5-sulfamoylbenzénsulfónamidu (11,4 g; 40 mmol) a 10% Pd/C (750 mg) v EtOH (300 ml) sa hydrogenuje pri tlaku 1 bar dokým sa nespotrebuje vodík (24 hodín). Reakčná zmes sa odparuje do sucha, znovu suspenduje v THF a filtruje cez celite. Filtrát sa odparuje do sucha a izolovaná tuhá látka sa premyje vrúcim EtOAc (2x 150 ml) na získanie 9,58 g (95 %) produktu.

2-Amino-3-bróm-5-sulfamoylbenzénsulfónamid: Do miešaného roztoku 2-amino-5-sulfamoylbenzénsulfónamidu (3,77 g; 15 mmol) v AcOH (50 ml) sa pridá roztok Br₂ (0,78 ml; 15 mmol) v AcOH (10 ml). Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 70 °C počas 6 dní, odparuje do

sucha, znovu suspenduje v MeOH (85 ml) a pridá sa tuhá látka KOH (3,8 g; 68 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva pri teplote 60 °C počas 2,5 hodiny (hydrolýza 3-metyl-, 3-brómmetyl-, 3-dibrómmetyl a 3-tribrómmetyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín izomérov vytvorených *in situ*), filtruje, neutralizuje a odparuje do sucha, kolónovou chromatografiou sa získa 3,1 g (63 %) produktu.

5-Bróm-3-cyklohexyl-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-7,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (101):

2-Amino-3-bróm-5-sulfamoylbenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 254-258°C.

Zlúčenina 102

2-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-6,8-dibróm-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín

2-Amino-3,5-dibrómbenzylamín: Do zmesi 2-aminobenzylamínu (6,1 g; 50 mmol) v CHCl₃ (100 ml) pri teplote 0 °C sa pridá roztok Br₂ (5,1 ml; 100 mmol) v CHCl₃ (45 ml) tak, aby sa teplota udržala pod +2 °C. Potom sa odstráni chladiaci kúpeľ a reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote cez noc. Reakčná zmes sa filtruje, precipitát premyje EtOAc a purifikuje kolónovou chromatografiou.

2-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-6,8-dibróm-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín (102)

2-Amino-3,5-dibrómbenzylamín sa spracováva spôsobom G (použitím endo/exo racemickej zmesi 2-norbornylénkarboxaldehydu). Teplota topenia 240 °C.

Zlúčenina 103

2-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-6,8-dibróm-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín

3,5-Dibrómantranilamid: Do miešanej suspenzie antranilamidu (13,6 g; 0,1 mol) v AcOH (350 ml) sa pridá roztok Br₂ (10,3 ml; 0,2 mol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 45 °C až po 120 °C, naleje do H₂O (1,5 l) a filtruje. Rekryštalizácia (vrátane filtrácie za tepla) z 96% EtOH (približne 1 l) poskytne 23,6 g (80 %) produktu.

2-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-6,8-dibróm-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín (103):

3,5-Dibrómantranilamid sa spracováva spôsobom G (použitím racemickej endo/exo zmesi bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxaldehydu). Produkt sa separuje do dvoch samostatných zmesí diastereoizomérov. Teplota topenia (A) 213-215 °C. Teplota topenia (B) 209-210 °C.

Zlúčenina 104

3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid 2-Amino-3,5-dibrómbenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 125) sa spracováva spôsobom G (použitím endo/exo racemickej zmesi bicyklo[2,2,1]hept-5-én-2-karboxaldehydu). Zmes diastereoizomérov sa purifikuje kolónovou chromatografiou na získanie troch z teoreticky štyroch možných diastereoizomérov. Teplota topenia (A) 202-206 °C. Teplota topenia (B) 196-199 °C. Teplota topenia (C) 180-184 °C.

Zlúčenina 105

5,7-Dibróm-3-Bicyklo[2,2,1]heptan-2'-yl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid Bicyklo[2,2,1]heptán-2-karboxaldehyd: Do miešanej suspenzie 2-norbornylénmetanolu (0,5 ml; 5,8 mmol) a PCC na Al_2O_3^* v CH_2Cl_2 (25 ml) sa mieša pri teplote 2-3 °C počas 1 hodiny, potom sa nechá pomaly ohriať na izbovú teplotu. Reakčná zmes sa filtruje a tuhá látka sa premyje CH_2Cl_2 (2x 25 ml). Spojené organické frakcie sa adsorbujú na silikagél a chromatografujú na získanie 300 mg (42 %) produktu vo forme oleja.

*[vid' Gheng Y. -S, Liu W.-L. a Chen S.-H., *Synthesis*, (1980) 223.]

5,7-Dibróm-3-norbornanyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (105): 2-Amino-3,5-dibrómbenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 125) sa spracováva spôsobom G (použitím bicyklo[2,2,1]heptán-2-karboxaldehydu). Teplota topenia 182-183 °C.

Zlúčenina 106

3-Cyklohexyl-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid 2-Amino-3,5-dibrómbenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 125) sa spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 166-167 °C.

Zlúčenina 107

3-Adamantyl-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

1-Adamantánkarboxaldehyd: 1-Adamantylmetanol sa oxiduje podľa spôsobu používaného pre 2-norbornylmetanol (vid' zlúčenina 105).

*[vid' Cheng Y.-S, Liu W.-L, a Chen S.-H., *Synthesis*, (1980) 223.]

3-Adamantyl-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (107):

2-Amino-3,5-dibrómbenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 125) sa spracováva spôsobom G (použitím 1-adamantylkarboxaldehydu). Teplota topenia 270-273 °C.

Zlúčenina 108

3-Fenyl-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Amino-3,5-dibrómbenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 125) sa spracováva spôsobom G (použitím benzaldehydu). Teplota topenia 186-189 °C.

Zlúčenina 109

3-Etoxy-5,7-dibróm-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Miešaná zmes 2-amino-3,5-dibrómbenzénsulfónamidu (vid' zlúčenina 125) (666 mg; 2 mmol), etylortoformiátu (15 ml; 90 mmol) a H₂SO₄ (0,05 ml) sa refluxuje cez noc. Reakčná zmes sa odparuje do sucha a uskutoční sa kolónová chromatografia. Teplota topenia 96-98 °C.

Zlúčenina 110

3-Metyl-5,7-dibróm-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Miešaný roztok 2-amino-3,5-dibrómbenzénsulfónamidu (vid' zlúčenina 125) (660 mg; 2 mmol) sa refluxuje v Ac₂O (25 ml; 265 mmol) cez noc. Reakčná zmes sa naleje na ľad a filtruje. Izolovaná tuhá látka sa premyje Et₂O. Teplota topenia 287-289 °C.

Zlúčenina 111

3-Cyklohexyl-6-metyl-7-(2'-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

Do roztoku *tert*-BuLi (1,7 M v pentáne, 25 ml, 42 mmol) v suchom THF pri teplote -78 °C sa pridá 2-brómpyridín (1,9 ml, 20 mmol) v takej miere, aby teplota nepresiahla -70 °C. Zmes sa mieša počas ďalších 30 minút pri teplote -78 °C. Pomaly sa pridá roztok ZnCl₂ (2 M v THF, 30

ml, 60 mmol), odstráni sa chladiaci kúpeľ a ohreje sa na teplotu 20 °C. Pridá sa 5-jód-2-aminobenzénsulfónamid (vid' zlúčenina 37) (1,0 g, 3,2 mmol) a Pd(PPh₃)₄ (0,3 g, 8 mol %) a zmes sa refluxuje počas 6 hodín. THF sa odparí a zvyšok sa nechá reagovať s EDTA (53 g, 0,18 mol) a ľahko sa zalkalizuje (pH = 8 - 9) 1 M NaOH, následne extrahuje EtOAc (3 x 100 ml), suší (Na₂SO₄). Organická vrstva sa koncentruje na pribl. 40 ml a pomaly sa pridá n-hexán. Produkt sa odfiltruje, čím sa získa 0,72 g (87 %) 2-amino-4-metyl-5-(2-pyridyl)-1-benzénsulfónamidu vo forme svetložltých kryštálov. Produkt sa ďalej spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 229-231 °C.

Zlúčenina 112

3-Cyklohexyl-6-metyl-7-(4'-triazolyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

5-Jód-4-metyl-2-aminobenzénsulfónamid: *m*-Toluidín sa spracováva spôsobom B a dva izoméry separované kolónovou chromatografiou poskytnú 4-metyl-2-aminobenzénsulfónamid.

Do miešanej suspenzie 4-metyl-2-aminobenzénsulfónamidu (620 mg; 3,3 mmol) v CHCl₃ (7 ml) pri teplote 0 °C sa pridá roztok chloridu jedného (1,6 g; 9,9 mmol) v CHCl₃ (7 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0 °C dokým sa ¹H NMR nezistí úplné zreagovanie východiskovej látky. Reakčná zmes sa filtruje a izolovaná tuhá látka sa premyje malým objemom CHCl₃, NaHCO₃ (nasýtený vodný roztok), H₂O a suší na vzduchu na získanie 640 mg (62 %) produktu.

3-Cyklohexyl-6-metyl-7-(4'-triazolyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (112): 5-jód-4-metyl-2-aminobenzénsulfónamid sa spracováva podľa spôsobu I (použitím trimetylsilylacetylénu) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu), FAB⁺ 348, ¹H NMR (DMSO-d₆): 8,0 (1 H; br); 7,65 (1 H; br); 7,25 (1 H; s); 7,22 (1 H; s); 6,95 (1 H; br); 6,8 (1 H; s); 4,45 (1 H; dd); 2,35 (3H; s); 1,95-1,8 (2H; m); 1,8-1,6 (3H; m); 1,3-1,0 (6H; m),

Zlúčenina 113

3-Cyklohexyl-6-metyl-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

N-Acetyl-3-metylanilín: *m*-Toluidín (10 ml; 93 mmol) sa pridá do miešaného roztoku anhydridu kyseliny octovej (30 ml). Reakčná zmes sa mieša počas 1,5 hodiny pri izbovej teplote, odparuje do sucha, mieša s H₂O a filtruje na získanie 13 g produktu (94 %).

3-Cyklohexyl-6-metyl-7-sulfamoyl-1,2, 3, 4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid:

N-acetyl-3-metylanilín sa spracováva spôsobom A (použitím 25% NH_3 (vodný) ako amínu, úplná deacetylácia) a spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 231-233 °C.

Zlúčenina 114

3-Cyklopentyl-6-metyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid
Cyklopentánkarbonylchlorid: Cyklopentánkarboxylová kyselina (0,55 ml; 5 mmol) sa refluxuje v tionylchloride (1 ml) počas 3 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu, odparuje do sucha a použije bez ďalšieho čistenia.

3-Cyklopentyl-6-metyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (114): *m*-Toluidín sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: Spôsob B [2-amino-6-metylbenzénsulfónamid sa separuje z 2-amino-4-metylbenzénsulfónamidu rekryštalizáciou (EtOAc/hexán)], spôsob E (použitie cyklopentánkarbonylchloridu), spôsob A (použitie piperidínu ako amínu), spôsob F. Teplota topenia 229-230 °C.

Zlúčenina 115

3-Cyklohexyl-6-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid
m-Toluidín sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: Spôsob B [2-amino-6-metylbenzénsulfónamid sa separuje z 2-amino-4-metylbenzénsulfónamidu rekryštalizáciou (EtOAc/hexán)], spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu), spôsob A (použitie morfolínu ako amínu), spôsob F. Teplota topenia 268-271 °C.

Zlúčenina 116

3-Cyklohexyl-6-(2-metoxifynyl)-7-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid
3-Bróm-4-metylanilín sa spracováva spôsobom B (Izoméry sa separujú frakčnou kryštalizáciou z MeOH) na získanie 2-amino-4-bróm-5-metylbenzénsulfónamidu. Zmes 2-amino-4-bróm-5-metylbenzénsulfónamidu (100 mg, 0,38 mmol), 2-metoxifynylboritej kyseliny (76 mg, 0,50 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (13 mg, 5 mol %) v 1,2-dimetoxyetáne (20 ml) a Na_2CO_3 (2 M, 1 ml, 2 mmol) sa refluxujú pod atmosférou N_2 počas 4 hodín. Rozpúšťadlá sa odstránia za redukovaného tlaku a zvyšok sa nechá reagovať s nasýteným NaHCO_3 (10 ml) a extrahuje EtOAc (2 x 25 ml). Organická vrstva sa premyje soľankou (20 ml), suší (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo sa odstráni za redukovaného tlaku. Produkt sa purifikuje zrýchlenou chromatografiou na stĺpci silikagélu pou-

žitím EtOAc:n-hexánu (1:1, v/v) ako elučného činidla, čím sa získa 100 mg (90 %) 2-amino-4-(2-metoxyfenyl)-5-metylbenzénsulfónamidu ako bezfarebného prášku. Produkt sa ďalej spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 172-175 °C.

Zlúčenina 117

3-Cyklohexyl-6-metoxy-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

m-Anizidín sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: Spôsob B [2-amino-6-metoxybenzénsulfónamid sa separuje z 2-amino-4-metoxybenzénsulfónamidu zrýchlenou chromatografiou (EtOAc/hexán)], spôsob C, spôsob A (použitie piperidínu ako amínu), spôsob D, spôsob G (použitie cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 237-240 °C.

Zlúčenina 118 a zlúčenina 122

3-Cyklohexyl-7,8-etyléndioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (122) a 3-cyklohexyl-6,7-etyléndioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (118)

6-Amino-1,4-benzodioxán sa použije ako východisková látka a spracováva sa na zmes izomérov etyléndioxy-2-aminobenzénsulfónamidu použitím spôsobu B. Kolónovou chromatografiou sa separujú dva izoméry.

3-Cyklohexyl-6,7-etyléndioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (118):

2-amino-5,6-etyléndioxybenzénsulfónamid sa spracováva podľa spôsobu G (použitím cyklohexánkarboxylaldehydu). Teplota topenia 196-200 °C.

3-Cyklohexyl-7,8-etyléndioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (122):

2-amino-7,8-etyléndioxybenzénsulfónamid sa spracováva podľa spôsobu G (použitím cyklohexánkarboxylaldehydu). Teplota topenia 268-270 °C.

Zlúčenina 119

3-Cyklohexyl-6-chlór-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Amino-4-chlór-5-sulfamoylbenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 274-276 °C.

Zlúčenina 120

3-Fenyl-6-chlór-7-sulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

2-Amino-4-chlór-5-sulfamoylbenzénsulfónamid sa spracováva spôsobom G (použitím benzaldehydu). Teplota topenia 235-238 °C.

Zlúčenina 121

3-Cyklohexyl-6-bróm-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid

m-Brómanilín sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: Spôsob B [2-amino-6-brómbenzénsulfónamid sa separuje z 2-amino-4-brómbenzénsulfónamidu rekryštalizáciou (EtOAc/hexán), spôsob C, spôsob A (použitím piperidínu ako amínu), spôsob D, spôsob G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu). Teplota topenia 238-241 °C.

Zlúčenina 122

Vid' Zlúčenina 118.

Zlúčenina 123

2-cyklohexylmetylamino-5-*N,N*-dimetylsulfamoylbenzénsulfónamid

2-Aminobenzénsulfónamid sa použije ako východisková látka pre nasledujúci postup spracovania: Spôsob E (použitie cyklohexánkarbonylchloridu), spôsob A (použitím dimetylamínu ako amínu), spôsob F (reakčná zmes sa nechá miešať cez noc DIBALH pri izbovej teplote). Teplota topenia 123-125 °C.

Zlúčenina 124

2-Etylamino-7-(1',2',3',6'-tetrahydropiperidino)sulfonylbenzénsulfónamid

3-Metyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (vid' zlúčenina 73) sa spracováva spôsobom A (použitím 1,2,3,6-tetrahydropyridínu ako amínu) následne spôsobom F (použitím LiAlH₄ a pri izbovej teplote). Teplota topenia 175-177 °C.

Zlúčenina 125

2-Amino-3,5-dibrómbenzénsulfónamid

Do miešaného roztoku 2-aminobenzénsulfónamidu (8,6 g; 50 mmol) v AcOH (100 ml) sa pomaly pridá roztok Br₂ (5,13 ml; 100 mmol) v AcOH (20 ml). Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 55 °C počas 60 hodín, naleje sa do ľadovej vody (800 ml), filtruje, adsorbuje na silika-

gél a purifikuje kolónovou chromatografiou na získanie 11,1 g (67 %) produktu. Teplota topenia 165-169 °C.

Zlúčenina 126

2-Acetamidobenzénsulfónamid

Do miešaného roztoku 2-aminobenzénsulfónamidu (1,72 g; 10 mmol) a trietylamínu (1,53 ml; 11 mmol) v THF (25 ml) pri teplote 0 °C sa pridá AcCl (0,85 ml; 12 mmol) a nechá sa miešať pri izbovej teplote cez noc. Reakčná zmes sa filtruje a adsorbuje na silikagél. Kolónovou chromatografiou sa získa 1,7 g (79 %) produktu. Teplota topenia 153,5-155,5 °C.

Zlúčenina 127

3-Izobutyl-8-(piperidinosulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepín-1,1-dioxid

N-(3'-Metyl-1'-karboxybutyl)-2-nitrobenzénsulfónamid: K roztoku 2-nitrobenzénsulfonylchloridu (11 g; 50 mmol) a NaOH (2,1 g; 53 mmol) v H₂O (100 ml) sa pridá DL-leucín (6,55 g; 50 mmol) a nechá sa miešať cez noc pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi sa pridá 4 M NaOH (12,5 ml) a filtruje sa. Filtrát sa okyslí 1 M HCl (50 ml) a extrahuje EtOAc. Spojené organické frakcie sa sušia (Na₂SO₄) a odparujú do sucha na získanie 6,7 g (42 %) produktu.

3-Izobutyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepín-1,1-dioxid: Miešaná suspenzia N-(3'-metyl-1'-karboxybutyl)-2-nitrobenzénsulfónamidu (6,7 g; 21,2 mmol) a 10% Pd/C (200 mg) v absolútnom EtOH sa hydrogenuje pri tlaku 1 bar. Reakčná zmes sa filtruje cez celite a odparuje do sucha. Do roztoku surového produktu v suchom THF (50 ml) pri teplote 0 °C sa pridá N-hydroxysukcínimid (2,53 g; 22 mmol) a DCC (4,54 g; 22 mmol). Reakčná zmes sa pomaly ohreje na izbovú teplotu a nechá sa miešať cez noc. Reakčná zmes sa filtruje a tuhá látka premyje THF. Spojené organické frakcie sa odparujú do sucha a do zvyšku sa pridá H₂O a extrahuje EtOAc. Spojené organické frakcie sa sušia (Na₂SO₄) a odparujú do sucha na získanie 3 g (53 %) produktu

3-Izobutyl-8-piperidinosulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepín-1,1-dioxid: Do roztoku 3-izobutyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepín-1,1-dioxidu (500 mg; 1,8 mmol) v suchom THF (20 ml) pod atmosférou N₂ pri teplote 0 °C sa pridá roztok 2 M BH₃•SMe₂ (9,2 ml; 18 mmol) v THF. Po úplnom zreagovaní sa reakčná zmes ohreje na izbovú teplotu a potom refluxuje počas 2 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu, opatrne

zháša pridaním 6 M HCl (15 ml). Reakčná zmes sa silne zalkalizuje pridaním 7,5 M NaOH (vodný) a extrahuje EtOAc. Spojené organické frakcie sa sušia (Na_2SO_4) a odparujú do sucha na získanie 320 mg (70 %) produktu. Produkt sa spracováva spôsobom A (použitím piperidínu ako amínu). Teplota topenia 209-211 °C.

Zlúčenina 128

3-Cyklohexyl-8-(piperidinosulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepín-1,1-dioxid
DL-Cyklohexylglycín: Do roztoku NaCN (15,9 g; 0,32 mol) v H_2O (60 ml) sa pridá NH_4Cl (17 g; 0,32 mol) následne roztok cyklohexánkarboxaldehydu (37 ml; 0,31 mol) v MeOH (60 ml). Reakčná zmes sa silne mieša počas 2 hodín pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa zriedi H_2O (100 ml) a extrahuje toluénom (2x 70 ml). Spojené organické fázy sa premyjú H_2O (2 x 50 ml) a extrahujú 6 M HCl (2x 90 ml). Kyslé vodné fázy a precipitát, ktorý sa vytvorí po oksylení, sa spoja a refluxujú počas 24 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu a jemne zalkalizuje (použitím 25% NH_3 (vodný)). Vytvorený precipitát sa izoluje filtráciou, premyje studenou H_2O a suší na vzduchu na získanie 13 g (26 %) voľnej aminokyseliny.

Zlúčenina 128 sa syntetizuje spôsobom použitým pre zlúčeninu 127 (použitím DL-cyklohexylglycínu ako aminokyseliny).

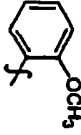
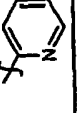
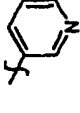
Zlúčenina 129

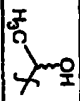
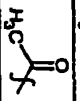
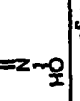
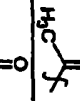
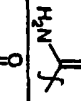
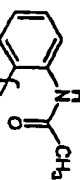
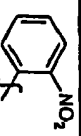
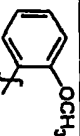
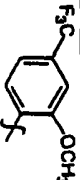
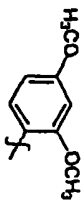
3-Cyklohexyl-7-cyklopentylsulfinyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid
2-Amino-5-cyklopentyltiobenzénsulfónamid: Zmes 5-jód-2-aminobenzénsulfónamidu (1,192 g; 4 mmol), trietylamínu (750 μl ; 10 mmol), CUI (76 mg; 0,4 mmol); cyklopentylmerkaptánu (590 μl ; 6 mmol) a $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (462 mg; 0,4 mmol) v suchom dioxáne (10 ml) sa mieša pod atmosférou N_2 v uzavretej ampuli pri teplote 130 °C cez noc. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu, zriedi H_2O , zalkalizuje (použitím 4 M NaOH) a filtruje cez Celite. Filtrát sa neutralizuje na pH 8,5 a odparuje do sucha. Kolónovou chromatografiou sa získa 327 mg (30 %) produktu.

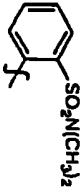
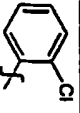
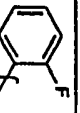
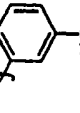
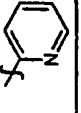
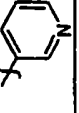
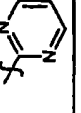
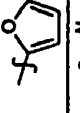
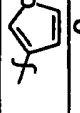
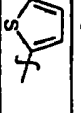
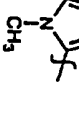
3-Cyklohexyl-7-cyklopentylsulfinyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid (129):
2-Amino-5-cyklopentyltiobenzénsulfónamid sa brómuje v polohe 3 kruhu a S-oxiduje za pod-

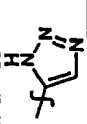
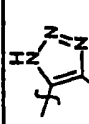
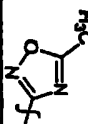
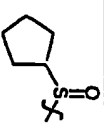
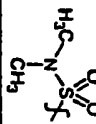
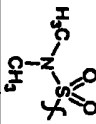
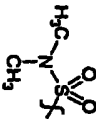
mienok opísaných autormi Ali a Bohnert (v *Synthesis*, (1998) 1238), použitím 2 ekvivalentov Br₂. Produkt sa redukuje pri 1 bare použitím 5 % Pd/C v 96% EtOH a spracováva spôsobom G (použitím cyklohexánkarboxaldehydu).

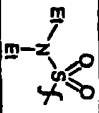
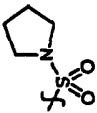
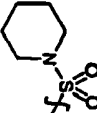
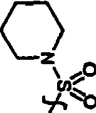
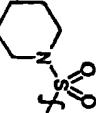
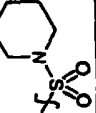
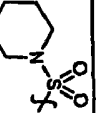
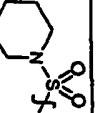
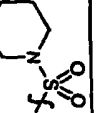
Nasledujúce tabuľky zhrnújú opísané zlúčeniny:

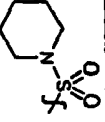
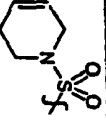
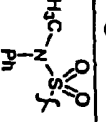
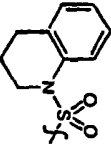
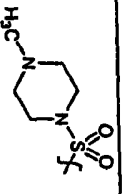
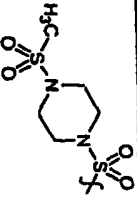
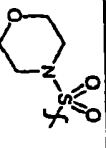
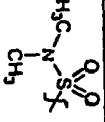
Č.	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
3-monosubstituované zličeniny s jednoduchými vazbami										
1	C=O	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	H	H
2	C=O	N	Jednod.	H	fenyl	H	H	H	H	H
3	C=O	O	Jednod.	H	CH ₃	-	H	H	H	H
4	C=O	O	Jednod.	H	fenyl	-	H	H	H	H
5	SO ₂	N	Jednod.	H		H	H	H	H	H
6	SO ₂	N	Jednod.	H	fenyl	H	H	H	H	H
2,3-disubstituované zličeniny s jednoduchými vazbami										
7	SO ₂	N	Jednod.		H	H	H	H	H	H
3,3-disubstituované zličeniny s jednoduchými vazbami										
8	C=O	O	Jednod.	H	CH ₃ , CH ₂ CH ₃	-	H	H	H	H
3,6-disubstituované zličeniny s jednoduchými vazbami										
9	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H		H	H
10	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H		H	H
11	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H		H	H
3,7-disubstituované zličeniny s jednoduchými vazbami										

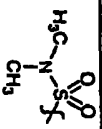
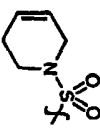
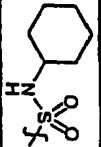
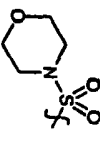
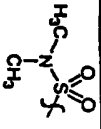
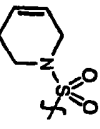
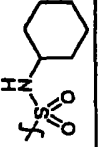
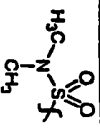
Č	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
12	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
13	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
14	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
15	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
16	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
17	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	CN	H
18	SO ₂	N	Jednod.	H		H	H	H	fenyl	H
19	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
20	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
21	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
22	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
23	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H

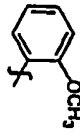
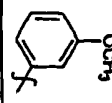
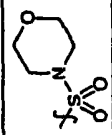
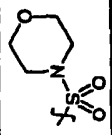
Č	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
24	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
25	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
26	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
27	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
28	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
29	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
30	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
31	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
32	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
33	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
34	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H

Č	G ¹	G ²	typ vazby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
35	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
36	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
37	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
38	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	CH ₃ CONH	H
39	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	CH ₃ SO ₂ NH	H
40	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	O ₂ N	H
129	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
41	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	PhSO ₂	H
42	CH ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	H ₂ NSO ₂	H
43	C=O	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	H ₂ NSO ₂	H
44	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	H ₂ NSO ₂	H
45	SO ₂	N	Jednod.	H	CH ₃	H	H	H		H
46	CH ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
47	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H

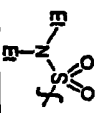
Č.	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
48	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
49	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
50	SO ₂	N	Jednod.	H	CH ₃	H	H	H		H
51	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklopropyl	H	H	H		H
52	SO ₂	N	Jednod.	H	izopropyl	H	H	H		H
53	SO ₂	N	Jednod.	H	propyl	H	H	H		H
54	SO ₂	N	Jednod.	H	CH ₂ Ph	H	H	H		H
55	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklopentyl	H	H	H		H
56	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H

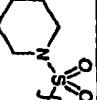
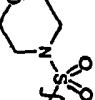
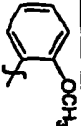
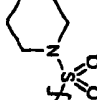
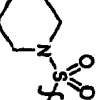
Č.	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
57	SO ₂	N	Jednod.	H		H	H	H		H
58	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
59	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
60	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
61	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
62	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
63	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		H
64	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	Br	H
3,7-disubstitované zlúčeniny s dvojitými väzbami										
65	C=O	N	dvojitá nedef.	(H)	Cl ₃	(H)	H	H		H

č.	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
66	C=O	N	dvojitá nedef.	(H)	CF ₃	(H)	H	H	H ₂ NSO ₂	H
67	C=O	N	dvojitá nedef.	(H)	CF ₃	(H)	H	H		H
68	C=O	N	dvojitá nedef.	(H)	CF ₃	(H)	H	H		H
69	C=O	N	dvojitá nedef.	(H)	CF ₃	(H)	H	H		H
70	C=O	N	dvojitá nedef.	(H)	CF ₃	(H)	H	H		H
71	C=O	N	dvojitá nedef.	(H)	cyklohexyl	(H)	H	H	H ₂ NSO ₂	H
72	SO ₂	N	dvojitá nedef.	(H)	CH ₃	(H)	H	H	H ₂ NSO ₂	H
73	SO ₂	N	dvojitá nedef.	(H)	CH ₃	(H)	H	H		H
74	SO ₂	N	dvojitá nedef.	(H)	CH ₃	(H)	H	H		H
75	SO ₂	N	dvojitá nedef.	(H)	CH ₃	(H)	H	H		H
76	SO ₂	N	dvojitá nedef.	(H)	CF ₃	(H)	H	H		H

Č.	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
77	SO ₂	N	dvojitá nedef.	(H)	CF ₃	(H)	H	H	HOSO ₂	H
3,8-disubstituované zlučenniny s jednoduchými vazbami										
78	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	H	CH ₃
79	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	H	CH ₂ OH
80	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	H	
81	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	H	
82	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	H	
83	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H	H	OCH ₃
5,7-disubstituované zlučenniny s dvojitými vazbami										
84	SO ₂	N	dvojitá nedef.	(H)	H	(H)	Br	H	Br	H
2,3,7-trisubstituované zlučenniny s dvojitými vazbami										
85	SO ₂	N	Jednod.	CH ₃	cyklohexyl	H	H	H		H
3,4,7-trisubstituované zlučenniny s jednoduchými vazbami										
86	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	CH ₃	H	H		H

Č.	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
87	SO ₂	N	Jednod.	H			H	H	CH ₃ SO ₂ NH	H
88	SO ₂	N	Jednod.	H			H	H	H ₂ NSO ₂	H
89	SO ₂	N	Jednod.	H			H	H		H
90	SO ₂	N	Jednod.	H			H	H		H
91	SO ₂	N	Jednod.	H			H	H		H
3,4,7-trisubstituované zlučeniiny s dvojitými vazbami										
92	SO ₂	N	dvojitá 2,3	-			H	H		H
93	SO ₂	N	dvojitá 2,3	-			H	H		H
94	SO ₂	N	dvojitá 2,3	-			H	H		H
95	SO ₂	N	dvojitá 2,3	-			H	H		H
3,5,7-trisubstituované zlučeniiny s jednoduchými vazbami										
96	SO ₂	N	Jednod.	H		H	CH ₃	H	CH ₃	H

Č.	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
97	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	CH ₃	H		H
98	SO ₂	N	Jednod.	H		H	fenyl	H	fenyl	H
99	SO ₂	N	Jednod.	H		H	H ₂ NSO ₂	H	H ₂ NSO ₂	H
100	SO ₂	N	Jednod.	H		H	Cl	H	Cl	H
101	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	Br	H	H ₂ NSO ₂	H
102	CH ₂	N	Jednod.	H		H	Br	H	Br	H
103	C=O	N	Jednod.	H		H	Br	H	Br	H
104	SO ₂	N	Jednod.	H		H	Br	H	Br	H
105	SO ₂	N	Jednod.	H		H	Br	H	Br	H
106	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	Br	H	Br	H
107	SO ₂	N	Jednod.	H		H	Br	H	Br	H
108	SO ₂	N	Jednod.	H	fenyl	H	Br	H	Br	H
109	SO ₂	N	Jednod.	H	OCH ₂ CH ₃	H	Br	H	Br	H
3.5.7-trisubstituované zlučeniны s dvojicími vázbami										
110	SO ₂	N	dvojitiá ne def.	(H)	CH ₃	(H)	Br	H	Br	H

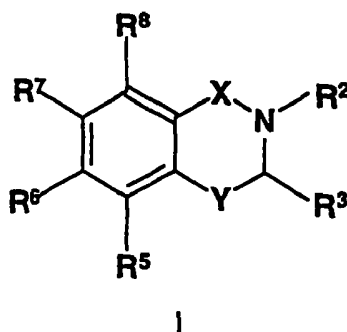
Č.	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
3,6,7-trisubstituované zlučeniны s jednoduchými vázbami										
111	SO ₂	N	Jedn.	H	cyklohexyl	H	H	CH ₃		H
112	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	CH ₃		H
113	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	CH ₃	H ₂ NSO ₂	H
114	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	CH ₃		H
115	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	CH ₃		H
116	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	 CH ₃	CH ₃	H
117	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	OCH ₃		H
118	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H			H
119	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	Cl	H ₂ NSO ₂	H
120	SO ₂	N	Jednod.	H	fenyl	H	H	Cl	H ₂ NSO ₂	H
121	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	Br		H

3,7,8-trisubstituované zlučeniны s jednoduchými vázbami

Č	G ¹	G ²	typ vázby	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
122	SO ₂	N	Jednod.	H	cyklohexyl	H	H	H		

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina znázornená všeobecným vzorcom (I):



kde

X predstavuje C=O alebo CH₂; a

Y predstavuje CH(R⁴), N(R⁴) alebo N(R⁴)-CH₂ alebo O; a

R² predstavuje atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, aryl, benzyl, alebo -CO-R⁹, kde substituent R⁹ predstavuje alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo

R² spoločne so substituentom R³ a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvára 4-členný až 7-členný kruh, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroátomov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny; a

R³ predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, cykloalkylalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, kyánoalkyl, alkoxyalkyl, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, acyl, alkyl-NR¹³R¹⁴ alebo alkyl-S-R¹³, kde

substituenty R¹³ a R¹⁴ nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl alebo cykloalkyl; alebo substituenty R¹³ a R¹⁴ spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú 3-člennú až 8-člennú heterocyklickú kruhovú štruktúru; alebo

R³ predstavuje karbocyklický 7-členný až 12-členný kruh,

ktorý je prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou; alebo

R^3 predstavuje heterocyklický 3-členný až 8-členný kruh, ktorý je prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

R^3 predstavuje benzyl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, cykloalkylu, alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, halogénalkylu, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltio skupiny a alkylamino skupiny; alebo

R^3 predstavuje aryl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, cykloalkylu, alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, halogénalkylu, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltio skupiny a alkylamino skupiny; alebo

R^3 spoločne so substituentom R^2 alebo R^4 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvára 4-členný až 7-členný kruh, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkinylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny a tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny; a

R^4 predstavuje atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, $-\text{CO}-R^{10}$ alebo $-\text{CO}_2R^{10}$, kde substituent R^{10} predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, aryl alebo benzyl; alebo

R^4 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvára 4-členný alebo 7-členný kruh,

ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny a tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny; a

R^5 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, alkenyl, alkynyl alebo aryl; alebo

R^5 predstavuje $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, kde substituenty R^{11} a R^{12} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, aryl; alebo substituenty R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom, alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; a

R^6 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitro skupinu, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl alebo cyklohalogénalkyl; alebo

R^6 predstavuje $-NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2-R^{15}$ alebo $-NHSO_2$ -aryl, kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$ a arylu; kde substituenty R^{15} a R^{16} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{15} a R^{16} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru, ktorá je prípadne substituovaná halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

- R^6 predstavuje aryl,
ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny, halogénalkylu, halogénalkoxy skupiny, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu a amino skupiny; alebo
- R^6 predstavuje HET,
ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny, halogénu, halogénalkylu a halogénalkoxy skupiny; alebo
- R^6 predstavuje $-(alkyl)_m-S-R^{15}$; $-(alkyl)_m-SO-R^{15}$; $-(alkyl)_m-SO_2-R^{15}$; $-(alkyl)_m-SO_2OR^{15}$; $-(alkyl)_m-SO_2-NR^{15}R^{16}$; $-(alkyl)_m-NHCOR^{15}$; $-(alkyl)_m-CONR^{15}R^{16}$; $-(alkyl)_m-CR'=NOR''$; $-(alkyl)_m-CO-R^{15}$; $-(alkyl)_m-CO_2-R^{15}$, kde index m je 0 alebo 1; a substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl alebo benzyl; a substituenty R^{15} a R^{16} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{15} a R^{16} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; a
- R^7 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitro skupinu, nitroalkyl, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl alebo cyklohalogénalkyl; alebo
- R^7 predstavuje $-NR^{17}R^{18}$, $-NHSO_2-R^{17}$ alebo $-NHSO_2$ -aryl, kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, arylu; alebo

- R^7 predstavuje $-(alkyl)_m-S-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO_2-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO_2OR^{17}$; $-(alkyl)_m-SO_2-NR^{17}R^{18}$; $-(alkyl)_m-NHCOR^{17}$; $-(alkyl)_m-CONR^{17}R^{18}$; $-(alkyl)_m-CR'=NOR''$; $-(alkyl)_m-CO-R^{17}$ alebo $-(alkyl)_m-CO_2-R^{17}$, kde index m je 0 alebo 1; a substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl; a substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, SO_2 -alkylom, SO_2 -arylom alebo SO_2 -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo
- R^7 predstavuje HET, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, arylu, $-S$ -alkylu, $-S$ -arylu, $-SO$ -alkylu, $-SO$ -arylu, $-SO_2$ -alkylu, $-SO_2$ -arylu alebo $-SO_2NR^{17}R^{18}$; alebo
- R^7 predstavuje aryl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, hydroxyalkylu, halogénu, halogénalkylu, amino skupiny, $-NHCO$ -alkylu, nitro skupiny, $-OCF_3$ alebo $-SO_2NR^{17}R^{18}$, kde substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

- R⁷** spoločne so substituentom R⁶, alebo spoločne so substituentom R⁸, vytvára 5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr
- O-(CH₂)_n-O-; kde index n je 1, 2 alebo 3;
 - SO₂-NR-(CH₂)_n-, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;
 - SO-NR-(CH₂)_n-, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;
 - SO₂-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3;
 - SO-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3;
 - CO-CH=CH-NH-;
 - CO-CH=CH-O-;
 - CO-(CH₂)_n-NH-, kde index n je 1 alebo 2;
 - CO-NH-(CH₂)_n, kde index n je 1 alebo 2;
 - CO-(CH₂)₂-O-; alebo
 - O-(CH₂)_n-O-; kde index n je 1, 2 alebo 3; a
- R⁸** predstavuje atóm vodíka, alkyl, alkoxy skupinu, hydroxyalkyl, halogén, halogénalkyl, CN, kyánoalkyl, nitro skupinu alebo nitroalkyl; alebo
- R⁸** predstavuje aryl, prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, alkylu, cykloalkylu a alkoxy skupiny; alebo
- R⁸** predstavuje HET, prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, alkylu, cykloalkylu a alkoxy skupiny; alebo
- R⁸** predstavuje -(alkyl)_m-S-R¹⁹; -(alkyl)_m-SO-R¹⁹; -(alkyl)_m-SO₂-R¹⁹; -(alkyl)_m-SO₂-O-R¹⁹; -(alkyl)_m-SO₂-NR¹⁹R²⁰; -(alkyl)_m-NHCOR¹⁹; -(alkyl)_m-CONR¹⁹R²⁰; -(alkyl)_m-CR'=NOR''; -(alkyl)_m-CO-R¹⁹; alebo -(alkyl)_m-CO₂-R¹⁹, kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl alebo benzyl; a

substituenty R^{19} a R^{20} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl, alebo

substituenty R^{19} a R^{20} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

alebo zlúčenina znázornená všeobecným vzorcom I, kde

X predstavuje SO_2 ; a

Y predstavuje $CH(R^4)$, $N(R^4)$, $N(R^4)-CH_2$ alebo O; a

R^2 predstavuje atóm vodíka; a

R^3 predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, cykloalkylalkyl, halogénalkyl, hydroxyalkyl, kyánoalkyl, alkoxyalkyl, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, alkyl- $NR^{13}R^{14}$ alebo alkyl-S- R^{13} ,

kde

substituenty R^{13} a R^{14} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl alebo cykloalkyl; alebo substituenty R^{13} a R^{14} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú 3-člennú až 8-člennú heterocyklickú kruhovú štruktúru; alebo

R^3 predstavuje karbocyklický 7-členný až 12-členný kruh, ktorý je prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou; alebo

R^3 predstavuje heterocyklický 3-členný až 8-členný kruh, ktorý je prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

- R^3 predstavuje benzyl,
ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, cykloalkylu, alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, halogénalkylu, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu, alkyltio skupiny a alkylamino skupiny; alebo
- R^3 spoločne so substituentom R^4 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvára 4-členný až 7-členný kruh,
ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny a tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny; a
- R^4 predstavuje atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, $-\text{CO}-R^{10}$ alebo $-\text{CO}_2R^{10}$, kde substituent R^{10} predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, aryl alebo benzyl; alebo
- R^4 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvára 4-členný až 7-členný kruh,
ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny a tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny; a
- R^5 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, alkenyl, alkynyl a aryl, alebo $-\text{SO}_2-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde
substituenty R^{11} a R^{12} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo
substituenty R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-\text{SO}_2$ -alkylom, $-\text{SO}_2$ -arylom alebo $-\text{SO}_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

- R^6 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitro skupinu, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, hydroxyalkyl, cykloalkyl alebo cyklohalogénalkyl; alebo
- R^6 predstavuje $-NR^{15}R^{16}$, $-NHSO_2-R^{15}$ alebo $-NHSO_2$ -aryl, kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$ a arylu;
 kde substituenty R^{15} a R^{16} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo
 substituenty R^{15} a R^{16} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru,
 ktorá je prípadne substituovaná halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo
- R^6 predstavuje aryl,
 ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny, halogénalkylu, halogénalkoxy skupiny, hydroxyalkylu, alkoxyalkylu a amino skupiny; alebo
- R^6 predstavuje HET,
 prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu, alkoxy skupiny, halogénu, halogénalkylu a halogénalkoxy skupiny; alebo
- R^6 predstavuje $-(alkyl)_m-S-R^{15}$; $-(alkyl)_m-SO-R^{15}$; $-(alkyl)_m-SO_2-R^{15}$; $-(alkyl)_m-SO_2OR^{15}$; $-(alkyl)_m-SO_2-NR^{15}R^{16}$; $-(alkyl)_m-NHCOR^{15}$; $-(alkyl)_m-CONR^{15}R^{16}$; $-(alkyl)_m-CR'=NOR''$; $-(alkyl)_m-CO-R^{15}$; alebo $-(alkyl)_m-CO_2-R^{15}$, kde index m je 0 alebo 1; a
 substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl alebo benzyl; a

substituenty R^{15} a R^{16} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo

substituenty R^{15} a R^{16} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; a

R^7 predstavuje halogén, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitroalkyl, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl alebo cyklohalogénalkyl; alebo

R^7 predstavuje $-NR^{17}R^{18}$, $-NHSO_2-R^{17}$ alebo $-NHSO_2$ -aryl, kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$ a arylu; alebo

R^7 predstavuje $-(alkyl)_m-S-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO_2-R^{17}$; $-(alkyl)_m-SO_2OR^{17}$; $-(alkyl)_m-NHCOR^{17}$; $-(alkyl)_m-CONR^{17}R^{18}$; $-(alkyl)_m-CR'=NOR''$; $-(alkyl)_m-CO-R^{17}$ alebo $-(alkyl)_m-CO_2-R^{17}$, kde index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl alebo benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

- R^7 predstavuje $-(alkyl)_m-SO_2-NR^{17}R^{18}$,
kde
index m je 0 alebo 1; a
substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle od každého ďalšieho predstavujú alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo
substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo
- R^7 predstavuje HET,
ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, arylu, $-S$ -alkylu, $-S$ -aryl, $-SO$ -alkylu, $-SO$ -aryl, $-SO_2$ -alkylu, $-SO_2$ -aryl a $-SO_2NR^{17}R^{18}$; alebo
- R^7 predstavuje aryl,
ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, hydroxyalkylu, halogénu, halogénalkylu, amino skupiny, $-NHCO$ -alkylu, nitro skupiny, $-OCF_3$ a $-SO_2-NR^{17}R^{18}$,
kde
substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;
alebo

- R^7 spoločne so substituentom R^6 , alebo spoločne so substituentom R^8 , vytvára 5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr
- O-(CH₂)_n-O-; kde index n je 1, 2 alebo 3;
 - SO₂-NR-(CH₂)_n-, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;
 - SO-NR-(CH₂)_n-, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;
 - SO₂-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3;
 - SO-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3;
 - CO-CH=CH-NH-;
 - CO-CH=CH-O-;
 - CO-(CH₂)_n-NH-, kde index n je 1 alebo 2;
 - CO-NH-(CH₂)_n-, kde index n je 1 alebo 2;
 - CO-(CH₂)₂-O-; alebo
 - O-(CH₂)_n-O-, kde index n je 1, 2 alebo 3; a
- R^8 predstavuje atóm vodíka, alkyl, alkoxy skupinu, hydroxyalkyl, halogén, halogénalkyl, CN, kyánoalkyl, nitro skupinu alebo nitroalkyl; alebo
- R^8 predstavuje aryl, prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, alkylu, cykloalkylu a alkoxy skupiny; alebo
- R^8 predstavuje HET, prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z halogénu, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, alkylu, cykloalkylu a alkoxy skupiny; alebo
- R^8 predstavuje -(alkyl)_m-S-R¹⁹; -(alkyl)_m-SO-R¹⁹; -(alkyl)_m-SO₂-R¹⁹; -(alkyl)_m-SO₂O-R¹⁹; -(alkyl)_m-SO₂-NR¹⁹R²⁰; -(alkyl)_m-NHCOR¹⁹; -(alkyl)_m-CONR¹⁹R²⁰; -(alkyl)_m-CR'=NOR''; -(alkyl)_m-CO-R¹⁹; alebo -(alkyl)_m-CO₂-R¹⁹,

kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl alebo benzyl; a

substituenty R^{19} a R^{20} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl, alebo

substituenty R^{19} a R^{20} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

ale za predpokladu, že

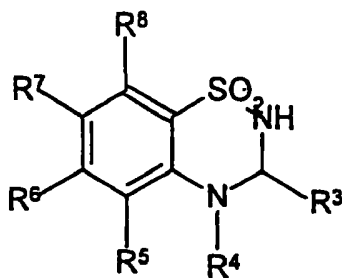
keď X predstavuje SO_2 a Y predstavuje NR^4 , a

keď jeden zo substituentov R^5 , R^6 , R^7 alebo R^8 je halogén alebo alkyl alebo alkoxy skupina,

potom jeden alebo viac zo zostávajúcich substituentov R^5 , R^6 , R^7 alebo R^8 nie je/nie sú tiež halogén alebo alkyl,

a potom jeden alebo viac zo zostávajúcich substituentov R^5 , R^6 , R^7 alebo R^8 nie je/nie sú atóm vodíka.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá je derivátom 1,2,4-benzotiadiazínu majúca všeobecný vzorec (II)



kde

- R^3 predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, cykloalkylalkyl, halogénalkyl, alkoxy skupinu, karbocyklický 7-členný až 10-členný kruh, heterocyklický 5-členný až 6-členný kruh alebo benzyl; alebo
- R^3 spoločne so substituentom R^4 vytvára 5-členný až 6-členný kruh; a
- R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkyl, alebo
- R^4 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvára 5-členný až 6-členný kruh, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny a tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny; a
- R^5 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, alkenyl, alkynyl, fenyl, alebo $-\text{SO}_2-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde substituenty R^{11} a R^{12} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklické 5-členné až 6-členné kruhové štruktúry;
- R^6 predstavuje atóm vodíka, Br, F, I, cykloalkyl, alkyl, alkoxy skupinu alebo alkoxyalkyl; alebo
- R^6 predstavuje fenyl, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu a alkoxy skupiny; alebo
- R^6 predstavuje HET; alebo
- R^6 predstavuje $-\text{S}-\text{R}^{15}$, $-\text{SO}-\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{15}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NHCOR}^{15}$, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{CR}'=\text{NOR}''$, $-\text{CO}-\text{R}^{15}$ alebo $-\text{CO}_2-\text{R}^{15}$, kde

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl; a

substituenty R^{15} a R^{16} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo

substituenty R^{15} a R^{16} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, fenylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; a

R^7 predstavuje Br, F, I, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitroalkyl; alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cyklohalogénalkyl, $-(alkyl)_m-NR^{17}R^{18}$, $-NHSO_2-R^{17}$, $-S-R^{17}$; $-SO-R^{17}$; $-SO_2-R^{17}$; $-SO_2OR^{17}$; $-NHCOR^{17}$; $-CONR^{17}R^{18}$; $-CR'=NOR''$; $-CO-R^{17}$ alebo $-CO_2-R^{17}$;

kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú alkylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom, $-SO_2$ -benzylom a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

R^7 predstavuje $-(alkyl)_m-SO_2NR^{17}R^{18}$,

kde index m je 0 alebo 1; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle od každého ďalšieho predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio

skupinou, arylom, benzylom, -SO₂-alkylom, -SO₂-arylom alebo -SO₂-benzylom;
a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;
alebo

R⁷ predstavuje HET,
prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu,
alkylu, fenylu a -SO₂NR¹⁷R¹⁸; alebo

R⁷ predstavuje fenyl,
prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny
pozostávajúcej z alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, halogénu,
halogénalkylu, amino skupiny, -NHCO-alkylu, nitro skupiny, -OCF₃ alebo
-SO₂-NR¹⁷R¹⁸, kde substituenty R¹⁷ a R¹⁸ nezávisle predstavujú atóm vodíka,
alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R¹⁷ a R¹⁸ spoločne s
dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až
8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, -SO₂-
alkylom, -SO₂-arylom alebo -SO₂-benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je
kondenzovaný na aryl; alebo

R⁷ spoločne so substituentom R⁶, alebo spoločne so substituentom R⁸, vytvára
5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr

-O-(CH₂)_n-O-, kde index n je 1, 2 alebo 3;

-SO₂-NR-(CH₂)_n-, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl,
alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;

-SO-NR-(CH₂)_n-, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl,
alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;

-SO₂-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3;

-SO-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3;

-CO-CH=CH-NH-;

-CO-CH=CH-O-;

-CO-(CH₂)_n-NH-, kde index n je 1 alebo 2;

-CO-NH-(CH₂)_n-, kde index n je 1 alebo 2;

$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$; alebo

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, kde index n je 1, 2 alebo 3; a

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkyl, alkoxy skupinu, hydroxyalkyl, halogén, halogénalkyl, CN, kyánoalkyl, nitro skupinu alebo nitroalkyl; alebo

R^8 predstavuje fenyľ, prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu a alkoxy skupiny; alebo

R^8 predstavuje HET; alebo

R^8 predstavuje $-\text{S}-\text{R}^{19}$; $-\text{SO}-\text{R}^{19}$; $-\text{SO}_2-\text{R}^{19}$; $-\text{SO}_2\text{O}-\text{R}^{19}$; $-\text{SO}_2-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-\text{NHCOR}^{19}$; $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$; $-\text{CR}'=\text{NOR}''$; $-\text{CO}-\text{R}^{19}$ alebo $-\text{CO}_2-\text{R}^{19}$, kde substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl; a substituenty R^{19} a R^{20} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{19} a R^{20} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, fenyľom, benzylom, $-\text{SO}_2$ -alkylom, $-\text{SO}_2$ -arylom, $-\text{SO}_2$ -benzylom, a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl.

3. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 1, kde

R^2 predstavuje atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl.

4. Zlúčenina podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

R^3 predstavuje atóm vodíka, cykloalkyl, alkyl, halogénalkyl, alkoxy skupinu, karbocyklický 7-členný až 10-členný kruh, heterocyklický 5-členný až 6-členný kruh, alebo benzyl; alebo

R^3 spoločne so substituentom R^4 vytvára 5-členný až 6-členný kruh, prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny a tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.

5. Zlúčenina podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkyl; alebo R^4 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvára 5-členný až 6-členný kruh, ktorý je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny a tio skupiny a prípadne obsahujúci jeden alebo viac heteroatómov a prípadne obsahujúci karbonylové skupiny.

6. Zlúčenina podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

R^5 predstavuje atóm vodíka, halogén, alkyl, alkenyl, alkynyl, fenyľ alebo $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, kde substituenty R^{11} a R^{12} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{11} a R^{12} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru.

7. Zlúčenina podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

R^6 predstavuje atóm vodíka, halogén, cykloalkyl, alkyl, alkoxy skupinu alebo alkoxyalkyl; alebo

R^6 predstavuje aryl, prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu a alkoxy skupiny; alebo

R^6 predstavuje HET; alebo

R^6 predstavuje $-S-R^{15}$, $-SO-R^{15}$, $-SO_2-R^{15}$, $-SO_2O-R^{15}$, $-SO_2-NR^{15}R^{16}$, $-NHCO-R^{15}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-CR'=NOR''$, $-CO-R^{15}$ alebo $-CO_2-R^{15}$, kde
 substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl alebo benzyl; a
 substituenty R^{15} a R^{16} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo
 substituenty R^{15} a R^{16} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkinylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, fenylom, benzylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl.

8. Zlúčenina podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

R^7 predstavuje halogén, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, cyklohalogénalkyl, $-(alkyl)_m-NR^{17}R^{18}$, $-NH-SO_2-R^{17}$, $-S-R^{17}$, $-SO-R^{17}$, $-SO_2-R^{17}$, $-SO_2O-R^{17}$, $-NHCOR^{17}$, $-CONR^{17}R^{18}$, $-CR'=NOR''$, $-CO-R^{17}$ alebo $-CO_2-R^{17}$,
 kde
 substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl alebo benzyl; a
 substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo
 substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú alkylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom, $-SO_2$ -benzylom a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

R^7 predstavuje $-(alkyl)_m-SO_2-NR^{17}R^{18}$,
 kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú alkylom, $-\text{SO}_2$ -alkylom, $-\text{SO}_2$ -arylom alebo $-\text{SO}_2$ -benzylom a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

- R^7 predstavuje HET, prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, fenylu alebo $-\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, kde substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, $-\text{SO}_2$ -alkylom, $-\text{SO}_2$ -arylom alebo $-\text{SO}_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo
- R^7 predstavuje fenyl prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, halogénu, halogénalkylu, amino skupiny, $-\text{NHCO}$ -alkylu, nitro skupiny, $-\text{OCF}_3$ alebo $-\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, kde substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, $-\text{SO}_2$ -alkylom, $-\text{SO}_2$ -arylom alebo $-\text{SO}_2$ -benzylom, a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo
- R^7 spoločne so substituentom R^6 , alebo spoločne so substituentom R^8 , vytvára 5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$; kde index n je 1, 2 alebo 3; $-\text{SO}_2\text{NR}-(\text{CH}_2)_n-$, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;

- SO-NR-(CH₂)_n-, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;
- SO₂-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3;
- SO-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3;
- CO-CH=CH-NH-;
- CO-CH=CH-O-;
- CO-(CH₂)_n-NH-, kde index n je 1 alebo 2;
- CO-NH-(CH₂)_n, kde index n je 1 alebo 2;
- CO-(CH₂)₂-O-; alebo
- O-(CH₂)_n-O-; kde index n je 1, 2 alebo 3.

9. Zlúčenina podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

R⁸ predstavuje atóm vodíka, alkyl, alkoxy skupinu, hydroxyalkyl, halogén, halogénalkyl, CN, kyánoalkyl, nitro skupinu alebo nitroalkyl; alebo

R⁸ predstavuje fenyl, prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, cykloalkylu alebo alkoxy skupiny; alebo

R⁸ predstavuje HET; alebo

R⁸ predstavuje -S-R¹⁹; -SO-R¹⁹; -SO₂-R¹⁹; -SO₂O-R¹⁹; -SO₂-NR¹⁹R²⁰; -NHCOR¹⁹; -CONR¹⁹R²⁰; -CR'=NOR''; -CO-R¹⁹; alebo -CO₂-R¹⁹, kde substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl alebo benzyl; a substituenty R¹⁹ a R²⁰ nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R¹⁹ a R²⁰ spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou alebo tio skupinou, fenylom, benzylom,

-SO₂-alkylom, -SO₂-arylom alebo -SO₂-benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl.

10. Zlúčenina podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

X predstavuje SO₂;

Y predstavuje N; a

R² predstavuje H; a

R³ predstavuje cykloalkyl, karbocyklický 7-členný až 10-členný kruh; heterocyklický 5-členný až 6-členný kruh; a

R⁴ predstavuje H; a

R⁵ predstavuje H; a

R⁶ predstavuje atóm vodíka, alkyl alebo halogén; a

R⁷ predstavuje kyánoalkyl, nitroalkyl, halogénalkyl alebo -(alkyl)_m-SO-R¹⁷; -(alkyl)_m-SO₂-R¹⁷; -(alkyl)_m-CONR¹⁷R¹⁸; -(alkyl)_m-CR'=NOR''; -(alkyl)_m-CO-R¹⁷; alebo -(alkyl)_m-CO₂-R¹⁷,

kde

index m je 0 alebo 1, a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyl alebo benzyl; a

substituenty R¹⁷ a R¹⁸ nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo

substituenty R¹⁷ a R¹⁸ spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú alkylom, -SO₂-alkylom, -SO₂-arylom alebo -SO₂-benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

- R^7 predstavuje $-(alkyl)_m-SO_2-NR^{17}R^{18}$,
kde
index m je 0 alebo 1; a
substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl;
alebo
substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú
heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú
alkylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom a prípadne
heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo
- R^7 predstavuje HET; alebo
- R^7 spoločne so substituentom R^6 , alebo spoločne so substituentom R^8 , vytvára
5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr
 $-O-(CH_2)_n-O-$; kde index n je 1, 2 alebo 3;
 $-SO_2-NR-(CH_2)_n-$, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl,
alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;
 $-SO-NR-(CH_2)_n-$, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl,
alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;
 $-SO_2-(CH_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3;
 $-SO-(CH_2)_n-$, kde index n je 2 alebo 3;
 $-CO-CH=CH-NH-$;
 $-CO-CH=CH-O-$;
 $-CO-(CH_2)_n-NH-$, kde index n je 1 alebo 2;
 $-CO-NH-(CH_2)_n$, kde index n je 1 alebo 2;
 $-CO-(CH_2)_2-O-$; alebo
 $-O-(CH_2)_n-O-$; kde index n je 1, 2 alebo 3; a
- R^8 predstavuje
alkyl, halogén, kyánoalkyl, nitroalkyl, halogénalkyl, $-(alkyl)_m-SO-R^{17}$; $-(alkyl)_m-$
 SO_2-R^{17} ; $-(alkyl)_m-SO_2-NR^{17}R^{18}$; $-(alkyl)_m-CONR^{17}R^{18}$; $-(alkyl)_m-CR'=NOR''$;
 $-(alkyl)_m-CO-R^{17}$; alebo $-(alkyl)_m-CO_2-R^{17}$,

kde

index m je 0 alebo 1;

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, fenyľ alebo benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú alkylom, $-SO_2$ -alkylom, $-SO_2$ -arylom alebo $-SO_2$ -benzylom; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

R^8 predstavuje HET.

11. Zlúčenina podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

R^3 predstavuje atóm vodíka, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, metyl, etyl, propyl, izopropyl, CF_3 , etoxy skupinu, norbornylén, norbornán, adamantán alebo benzyl; alebo

R^3 spoločne so substituentom R^4 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvára 5-členný kruh.

12. Zlúčenina podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

R^4 predstavuje atóm vodíka, metyl alebo etyl; alebo

R^4 spoločne so substituentom R^3 a spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, vytvára 5-členný kruh.

13. Zlúčenina podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde

R^5 predstavuje atóm vodíka, chlór, bróm, metyl alebo fenyľ.

14. Zlúčenina vzorca I podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde
 R^6 predstavuje atóm vodíka, 2-metoxifynyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, metyl, metoxy skupinu, chlór alebo bróm.
15. Zlúčenina vzorca I podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde
 R^7 predstavuje chlór, bróm, metyl, 1-hydroxyetyl, acetyl, $-(CH_3)C=N-OH$, $-CONH_2$, $-CO_2$ -etyl, kyáno skupinu, fenyl, 2-*N*-acetylaminofenyl, 2-nitrofenyl, 2-metoxifynyl, 4-trifluórmetyl-2-metoxifynyl, 2,4-dimetoxifynyl, 2-*N,N*-dimetylsulfamoylfenyl, 2-chlórfenyl, 2-fluórfenyl, 3-hydroxyfenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 2-(*N*-metyl)-imidazolyl, 5-triazolyl, 4-fenyl-triazol-5-yl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, CH_3CONH- , CH_3SO_2NH- , $-SO_2OH$, fenyl- SO_2- , *N,N*-dimetylsulfamoyl, *N,N*-dietylsulfamoyl, *N*-fenyl-*N*-metyl-sulfamoyl alebo $-SO_2$ -heterocyklický kruh, pričom heterocyklické kruhy sú vybrané zo skupiny piperidín, pyrrolidín, 1,2,5,6-tetrahydropyridín, tetrahydrochinolín, *N*-metylpiperazín, *N*-sulfonylmetylpiperazín a morfolín.
16. Zlúčenina vzorca I podľa akéhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde
 R^8 predstavuje atóm vodíka, metyl, hydroxymetyl, 2-metoxifynyl, 3-metoxifynyl, 2-pyridyl alebo metoxy skupinu.
17. Zlúčenina vzorca II podľa nároku 2, kde
 R^2 predstavuje atóm vodíka alebo CH_3 ; a
 R^3 predstavuje cyklohexyl, cyklopentyl, norbornylén, norbornán, adamantán, alebo etoxy skupinu; a
 R^4 predstavuje atóm vodíka, alebo CH_3 ; a
 R^5 predstavuje atóm vodíka, CH_3 , fenyl, sulfamoyl, chlór alebo bróm; a
 R^6 predstavuje atóm vodíka, CH_3 , 2-metoxifynyl, metoxy skupinu, chlór, bróm, 2-pyridyl, 3-pyridyl; a
 R^7 predstavuje chlór, bróm, metyl, 1-hydroxyetyl, acetyl, $-(CH_3)C=N-OH$, $-CONH_2$, $-CO_2$ -etyl, kyáno skupinu, fenyl, 2-*N*-acetylaminofenyl, 2-nitrofenyl,

2-metoxifyfenyl, 4-trifluórmetyl-2-metoxifyfenyl, 2,4-dimetoxifyfenyl, 2-*N,N*-dimetylsulfamoylfenyl, 2-chlórfenyl, 2-fluórfenyl, 3-hydroxifyfenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyrimidyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 2-(*N*-metyl)-imidazolyl, 5-triazolyl, 4-fenyl-triazol-5-yl, 5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, CH₃CONH-, CH₃SO₂NH-, NO₂, SO₂OH, fenyl-SO₂-, *N,N*-dimetylsulfamoyl, *N,N*-dietylsulfamoyl, *N*-fenyl-*N*-metyl-sulfamoyl alebo -SO₂-heterocyklický kruh, pričom heterocyklické kruhy sú vybrané zo skupiny piperidín, pyrrolidín, 1,2,5,6-tetrahydropyridín, tetrahydrochinolín, *N*-metylpipe-razín, *N*-sulfonylmetylpipe-razín a morfolín; a

R⁸ predstavuje metyl, hydroxymetyl, 2-metoxifyfenyl, 3-metoxifyfenyl, 2-pyridyl alebo metoxy skupinu.

18. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 1, kde

X je C=O; a

Y je N, O alebo CH; a

R² predstavuje atóm vodíka; a

R³ predstavuje atóm vodíka, CH₃, CF₃, cyklohexyl, norbornylén, fenyl alebo etyl; a

R⁷ predstavuje atóm vodíka, *N,N*-dimetylsulfamoyl, *N*-cyklohexylsulfamoyl, tetrahydropyrid-1-yl-sulfonyl, morfolin-4-yl-sulfonyl, sulfamoyl, bróm; a

R⁵ predstavuje atóm vodíka alebo bróm; a

R⁴, R⁶ a R⁸ sú atóm vodíka.

19. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 1, kde

X predstavuje CH₂; a

Y je N; a

R³ predstavuje cyklohexyl alebo norbornylén; a

R⁵ predstavuje atóm vodíka alebo bróm; a

R⁷ predstavuje bróm alebo sulfamoyl; a

R², R⁴, R⁶ a R⁸ sú atóm vodíka.

20. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 1, kde
 X je SO₂; a
 Y je -NHCH₂-; a
 R³ predstavuje 3-metylbut-2-yl, fenyl alebo cyklohexyl; a
 R⁷ predstavuje 1-piperidiny-sulfonyl.
21. Zlúčenina vzorca I podľa nároku 1, ktorou je:
 2-Cyklohexyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín;
 2-Fenyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín;
 2-Metyl-3,4-dihydro-1,3-benzoxazin-4-ón;
 2-Fenyl-3,4-dihydro-1,3-benzoxazin-4-ón;
 2-Etyl-2-metyl-3,4-dihydro-1,3-benzoxazin-4-ón;
 2-Metyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-N,N-dimetylsulfónamid;
 Sulfónamid 2-trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolínu;
 N,N-dimetylsulfónamid 2-trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolínu;
 2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-8-chinazolín-1',2',3',6'-tetrahydropiperidinosulfónamid;
 N-cyklohexylsulfónamid 2-trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolínu;
 Morfolinosulfónamid 2-trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolínu;
 2-Cyklohexyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolín-N,N-dimetylsulfónamid;
 2-Trifluórmetyl-4-oxo-3,4-dihydro-6-chinazolínsulfónová kyselina;
 2-Cyklohexylmetylamino-5-N,N-dimetylsulfamoylbenzénsulfónamid; alebo
 Sulfónamid 2-etylamino-7-(1',2',3',6'-tetrahydropiperidino)sulfonylbenzénu
 alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.
22. Derivát 1,2,4-benzotiadiazínu podľa nároku 2, ktorým je:
 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
 1,2,3,5,10,10a-Hexahydrobenzo[e]pyrolo[1,2-*b*]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid;
 3-Cyklohexyl-6-(2-metoxifyenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
 3-Cyklohexyl-6-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
 3-Cyklohexyl-6-(3-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

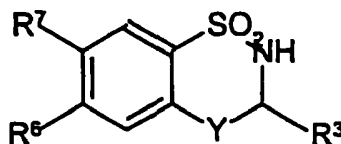
- 3-Cyklohexyl-7-(1-hydroxyetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(1-hydroxyiminoetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-karbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-etoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-kyáno-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-acetamidofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-nitrofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-metoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-metoxy-4'-trifluórmetylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2',4'-dimetoxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-(N,N-dimetylsulfamoyl)fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-chlórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-fluórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(3'-hydroxyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(3'-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-pyrimidiny)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-furyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(3'-furyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(2'-tienyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(1-metyl-1*H*-2-imidazolyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(1',2',3'-triazol-4'-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(5'-fenyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

- 3-Cyklohexyl-7-(5'-metyl-1',2',4'-oxadiazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-acetamido-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-metylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-fenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 2-Cyklohexyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinazolínsulfónamid;
- 3-Metyl-7-dimetylsulfamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- N,N-dimetylsulfónamid 2-cyklohexyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinazolínu;
- 3-Cyklohexyl-7-dimetylaminosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(N,N-diethylamino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-pyrolidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Metyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklopropyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Izopropyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-propyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Benzyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklopentyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(1',2',3',6'-tetrahydropiperidino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(N-metyl-N-fenylamino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(1'-(1',2',3',4'-tetrahydrochinoliny))sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(4'-metyl piperazino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(4'-metylsulfonyl piperazino)sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

- 3-Metyl-7-dimetylsulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Metyl-7-(1',2',3',6'-tetrahydropiperidino)sulfonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Trifluórmetyl-7-dimetylsulfamoyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-8-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-8-hydroxymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-8-(2-metoxifyenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-8-(3-metoxifyenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-8-(2-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 5,7-Dibróm-1,2-dihydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-2-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-4-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 7-Metylsulfonylamino-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid;
- 7-Sulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid;
- 7-Metylsulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid;
- 7-Dimetylsulfamoyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid;
- 7-Dimetylsulfamoyl-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid;
- 7-(1',2',3',6'-Tetrahydropiperidino)sulfonyl-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e]pyrolo[2,1-c]-1,2,4-tiadiazín-5,5-dioxid;
- 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7-(N,N-dietylsulfamoyl)-5-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Bicyklo[2,2,1]hept-5'-en-2'-yl-5,7-difenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-6-metyl-7-(2'-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;

- 3-Cyklohexyl-6-metyl-7-(4'-triazolyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklopentyl-6-metyl-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-6-metyl-7-morfolinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-6-(2-metoxifyenyl)-7-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-6-metoxi-7-piperidinosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-Cyklohexyl-7,8-etyléndioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid;
- 3-cyklohexyl-6,7-etyléndioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotiadiazín-1,1-dioxid; alebo
- 3-Izobutyl-8-(piperidinosulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepín-1,1-dioxid; alebo ich farmaceuticky prijateľné soli.

23. Zlúčenina majúca všeobecný vzorec (III)



kde

Y predstavuje $CH(R^4)$, $N(R^4)$ alebo $N(R^4)-CH_2$ alebo O ; a

R^3 predstavuje karbocyklický 7-členný až 12-členný kruh prípadne substituovaný halogénom, alkylom, hydroxy skupinou alebo alkoxy skupinou; a

R^6 predstavuje halogénalkyl, a

R^7 predstavuje halogén, alkyl, kyáno skupinu, kyánoalkyl, nitroalkyl, alkoxy skupinu, halogénalkoxy skupinu, halogénalkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl alebo cyklohalogénalkyl, alebo

R^7 predstavuje $-NR^{17}R^{18}$, $-NHSO_2-R^{17}$ alebo $-NHSO_2$ -aryl,

kde aryl je prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, cykloalkylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio skupiny, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$ a arylu; alebo

R^7 predstavuje $-(\text{alkyl})_m\text{-S-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{-R}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{OR}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-NHCOR}^{17}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CONR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CR}'=\text{NOR}''$; $-(\text{alkyl})_m\text{-CO-R}^{17}$ alebo $-(\text{alkyl})_m\text{-CO}_2\text{-R}^{17}$; kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R' a R'' nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl alebo benzyl; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo

substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-\text{SO}_2\text{-alkylom}$, $-\text{SO}_2\text{-arylom}$ alebo $-\text{SO}_2\text{-benzylom}$ a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

R^7 predstavuje $-(\text{alkyl})_m\text{-SO}_2\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$, kde

index m je 0 alebo 1; a

substituenty R^{17} a R^{18} nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R^{17} a R^{18} spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, $-\text{SO}_2\text{-alkylom}$, $-\text{SO}_2\text{-arylom}$ alebo $-\text{SO}_2\text{-benzylom}$; a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl;

alebo

R^7 predstavuje HET,

prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými z halogénu, alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, amino skupiny, tio

skupiny, arylu, -S-alkylu, -S-arylu, -SO-alkylu, -SO-arylu, -SO₂-alkylu, -SO₂-arylu a -SO₂NR¹⁷R¹⁸; alebo

R⁷ predstavuje aryl, prípadne substituovaný jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkylu, alkenylu, alkynylu, hydroxy skupiny, alkoxy skupiny, hydroxyalkylu, halogénu, halogénalkylu, amino skupiny, -NHCO-alkylu, nitro skupiny, -OCF₃ a -SO₂-NR¹⁷R¹⁸, kde substituenty R¹⁷ a R¹⁸ nezávisle predstavujú atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl alebo aryl; alebo substituenty R¹⁷ a R¹⁸ spoločne s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, vytvárajú heterocyklickú 3-člennú až 8-člennú kruhovú štruktúru prípadne substituovanú halogénom, alkylom, alkenylom, alkynylom, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou, amino skupinou, tio skupinou, arylom, benzylom, -SO₂-alkylom, -SO₂-arylom alebo -SO₂-benzylom, a prípadne heterocyklický kruh je kondenzovaný na aryl; alebo

R⁷ spoločne so substituentom R⁶, alebo spoločne so substituentom R⁸, vytvára 5-členný až 7-členný kruh majúci jednu z nasledujúcich štruktúr

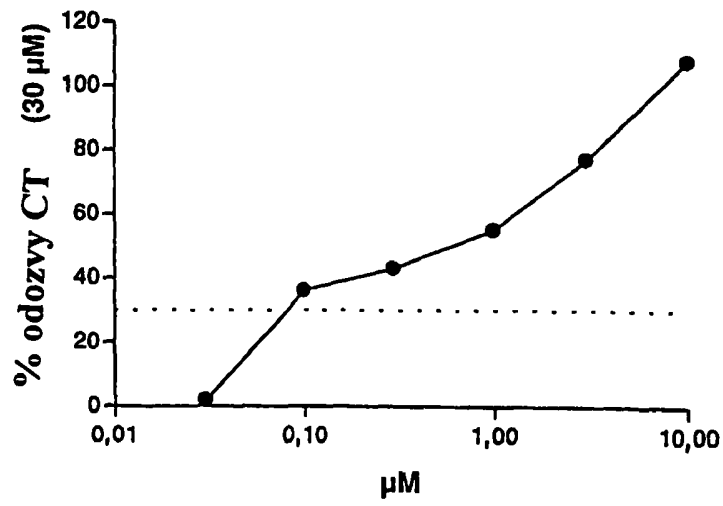
- O-(CH₂)_n-O-; kde index n je 1, 2 alebo 3;
- SO₂-NR-(CH₂)_n-, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;
- SO-NR-(CH₂)_n-, kde substituent R je atóm vodíka, alkyl, cykloalkyl, benzyl, alebo aryl, a index n je 1 alebo 2;
- SO₂-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3;
- SO-(CH₂)_n-, kde index n je 2 alebo 3;
- CO-CH=CH-NH-;
- CO-CH=CH-O-;
- CO-(CH₂)_n-NH-, kde index n je 1 alebo 2;
- CO-NH-(CH₂)_n-, kde index n je 1 alebo 2;
- CO-(CH₂)₂-O-; alebo
- O-(CH₂)_n-O-; kde index n je 1, 2 alebo 3.

24. Farmaceutický prípravok, **vyznačujúci sa tým, že obsahuje účinné množstvo chemickej zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 23, alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli, prípadne farmaceuticky prijateľný excipient, nosič alebo riedidlo.**
25. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 na prípravu liečivého prípravku na ošetrovanie poruchy alebo ochorenia žijúcich zvieracích subjektov, vrátane ľudí, kde porucha alebo ochorenie je vnímavé na moduláciu komplexu AMPA receptora centrálného nervového systému.
26. Použitie podľa nároku 25 na prípravu liečivého prípravku na ošetrovanie poruchy alebo ochorenia žijúcich zvieracích subjektov, vrátane ľudí, kde porucha alebo ochorenie je vnímavé na moduláciu komplexu AMPA receptora centrálného nervového systému.
27. Použitie podľa akéhokoľvek z nárokov 25 až 26, kde poruchy alebo ochorenia sú vybrané z porúch pamäti alebo učenia, psychotických porúch, sexuálnych dysfunkcií, intelektuálnych porúch, schizofrénie, depresie, autizmu, Alzheimerovej choroby, deficitu učenia, deficitu pozornosti, straty pamäti alebo senilnej demencie; alebo porúch alebo ochorení vyplývajúcich z traumy, mŕtvice, epilepsie, Alzheimerovej choroby, neurotoxických agens, starnutia, neurodegeneratívnych porúch, intoxikácie alkoholom, zneužitia látky, chirurgie srdcového bypassu alebo ischémie mozgu.
28. Spôsob ošetrovania poruchy alebo ochorenia žijúceho zvieracieho subjektu, vrátane ľudí, **vyznačujúci sa tým, že porucha alebo ochorenie je vnímavé na moduláciu komplexu AMPA receptora centrálného nervového systému, v ktorom spôsob zahrnuje aplikáciu terapeuticky účinného množstva chemickej zlúčeniny podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 23.**

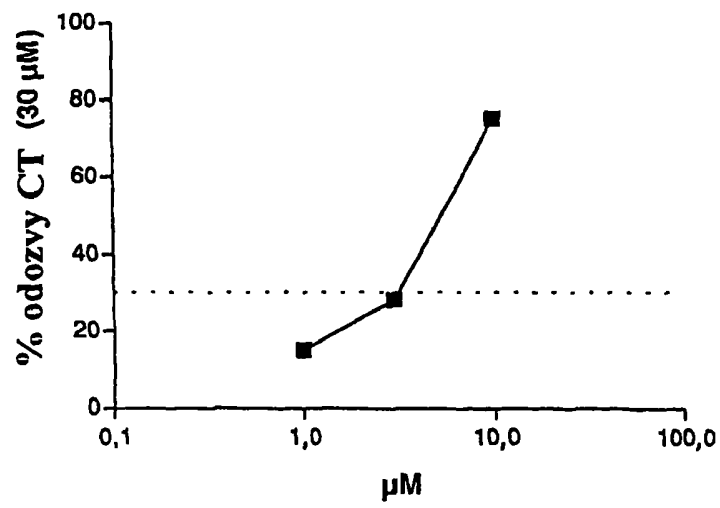
29. Spôsob podľa nároku 28, **vyznačujúci sa tým, že porucha alebo ochorenie je vnímavé na moduláciu komplexu AMPA receptora centrálného nervového systému.**
30. Spôsob podľa akéhokoľvek z nárokov 28 až 29, **vyznačujúci sa tým, že porucha alebo ochorenie je vybrané z porúch pamäti alebo učenia, psychotických porúch, sexuálnych dysfunkcií, intelektuálnych porúch, schizofrénie, depresie, autizmu, Alzheimerovej choroby, deficitu učenia, deficitu pozornosti, straty pamäti alebo senilnej demencie; alebo porúch alebo ochorení vyplývajúcich z traumy, mŕtvice, epilepsie, Alzheimerovej choroby, neurotoxických agens, starnutia, neurodegeneratívnych porúch, intoxikácie alkoholom, zneužitia látky, chirurgie srdcového bypassu alebo ischémie mozgu.**

1/17

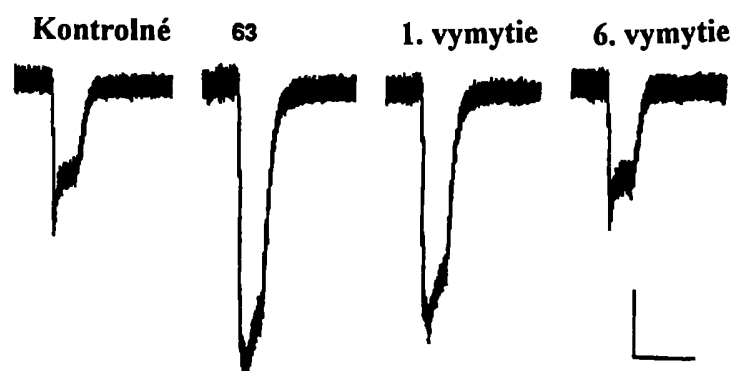
Obr. 1



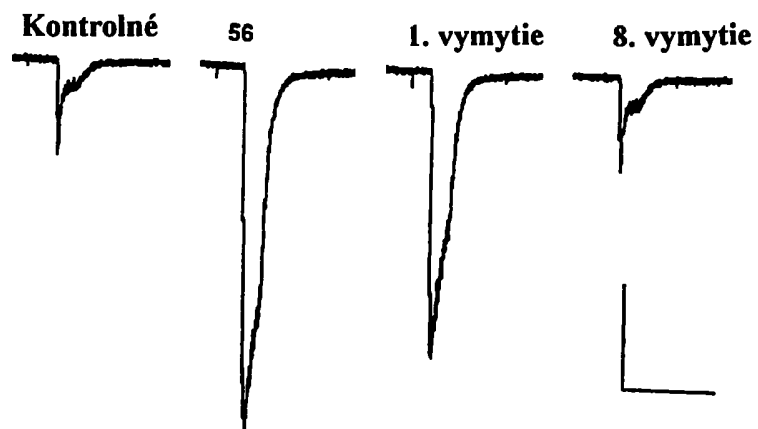
Obr. 2



Obr. 3



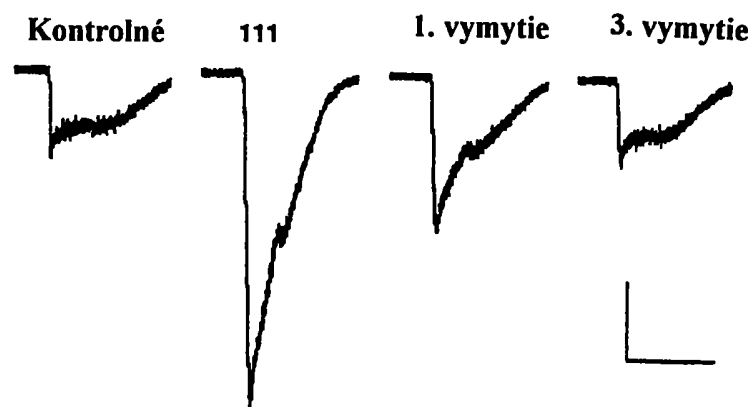
Obr. 4



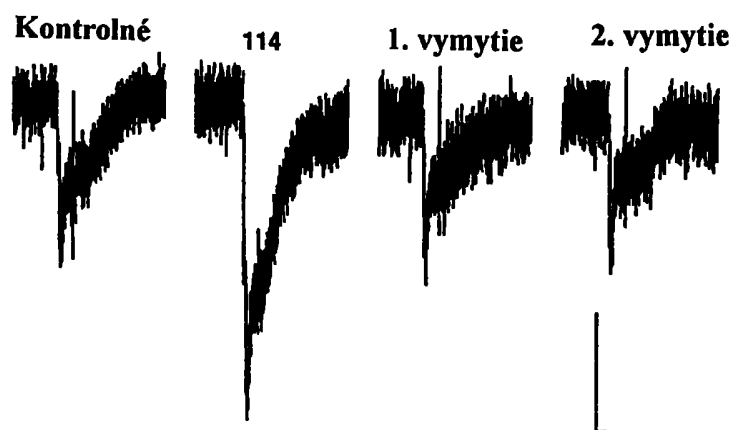
Obr. 5



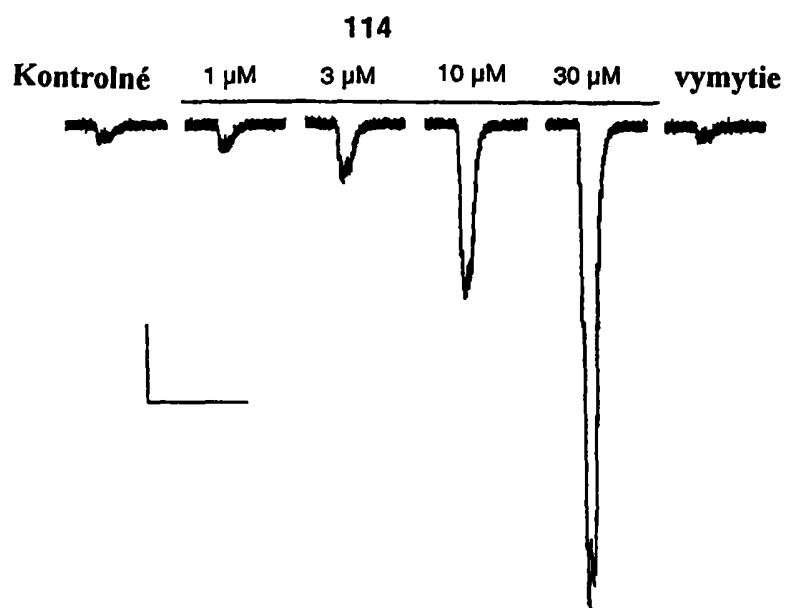
Obr. 6



Obr. 7

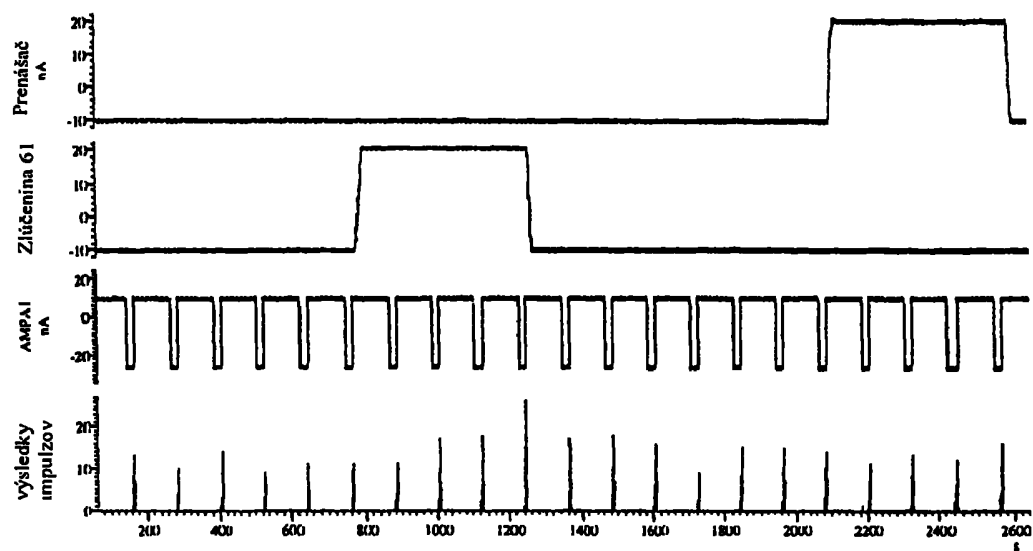


Obr. 8



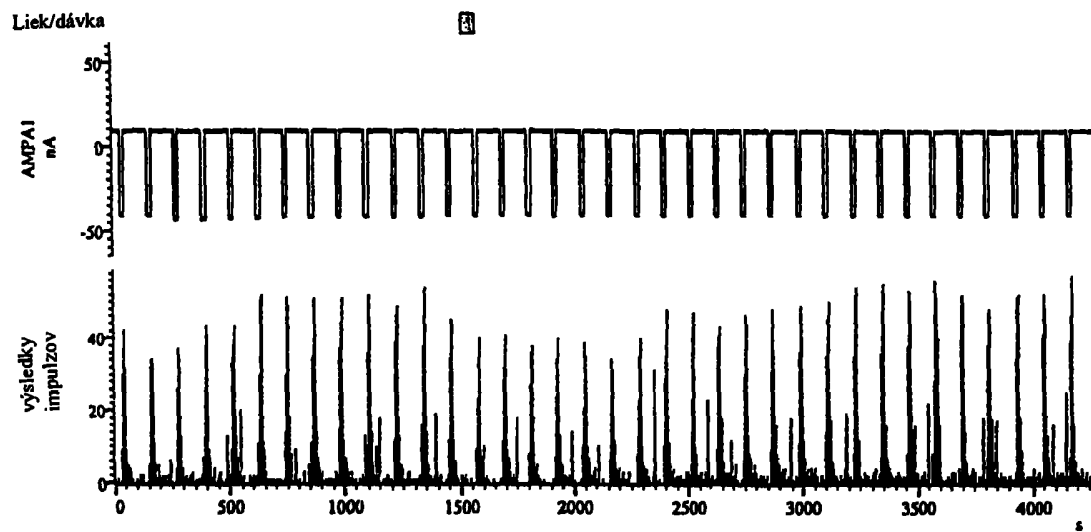
9/17

Obr. 9



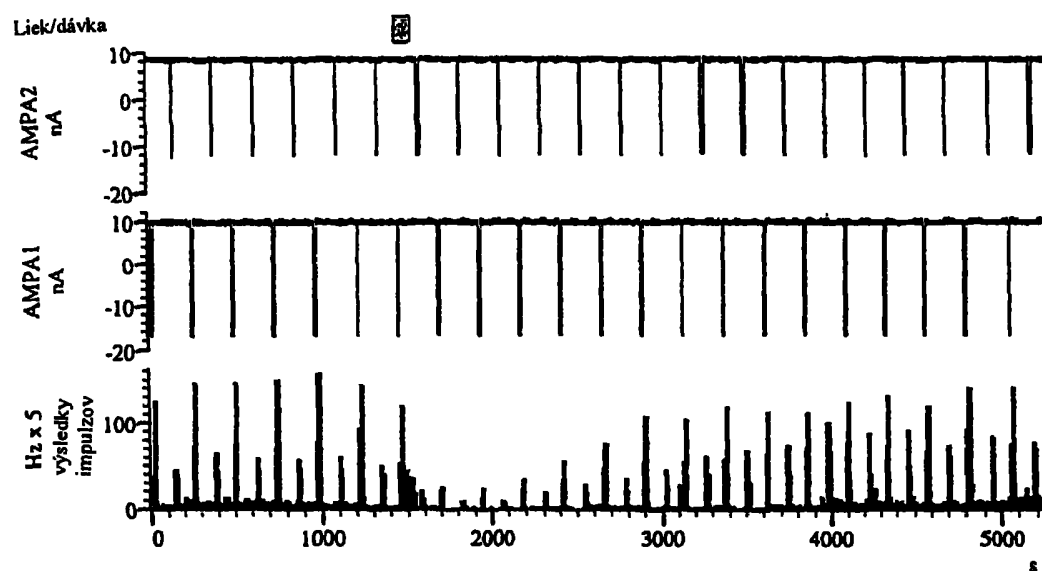
10/17

Obr. 10



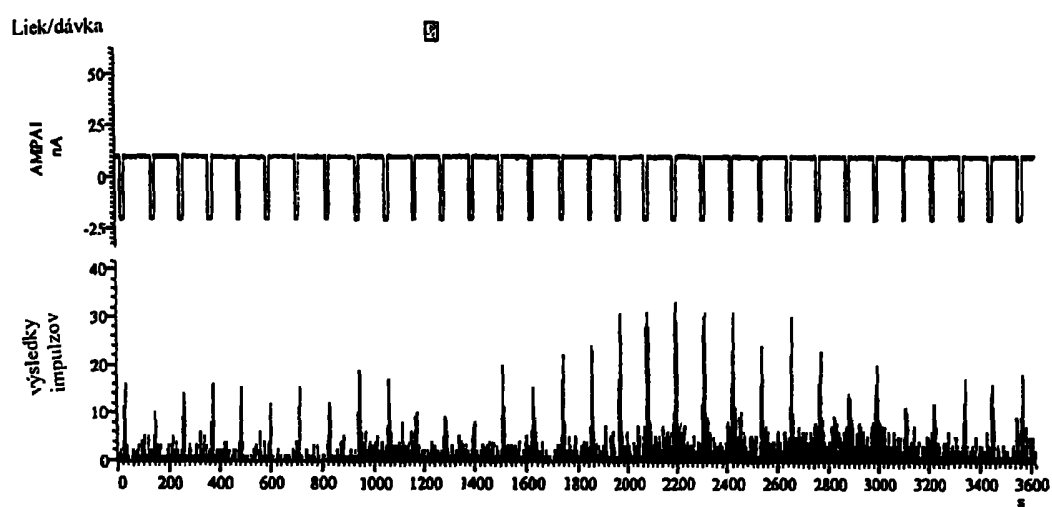
11/17

Obr. 11

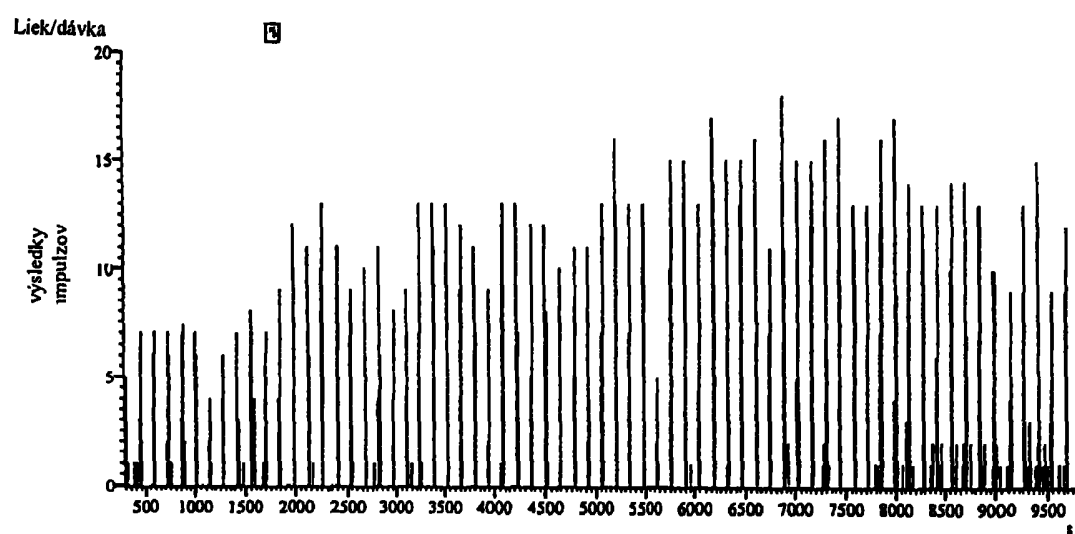


12/17

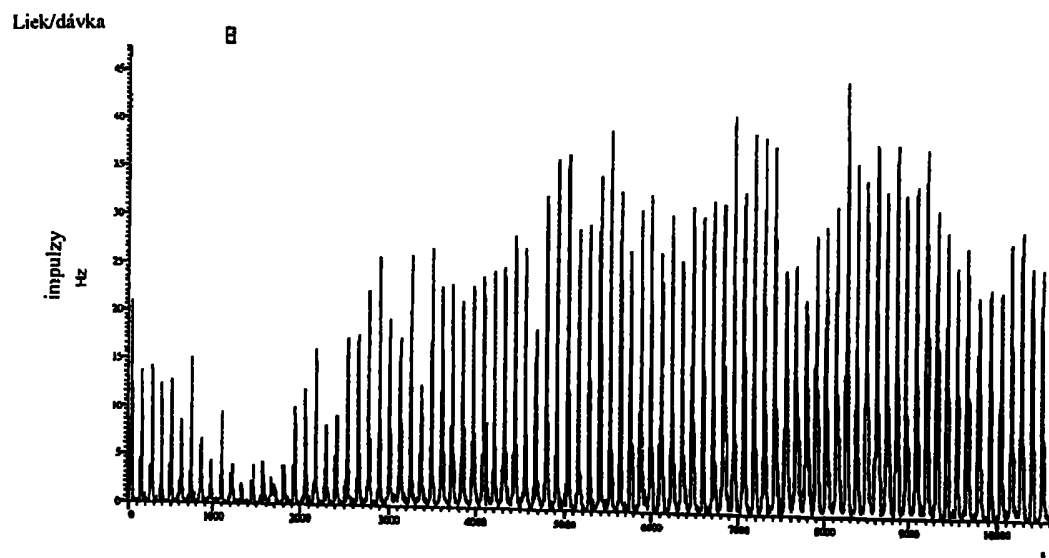
Obr. 12



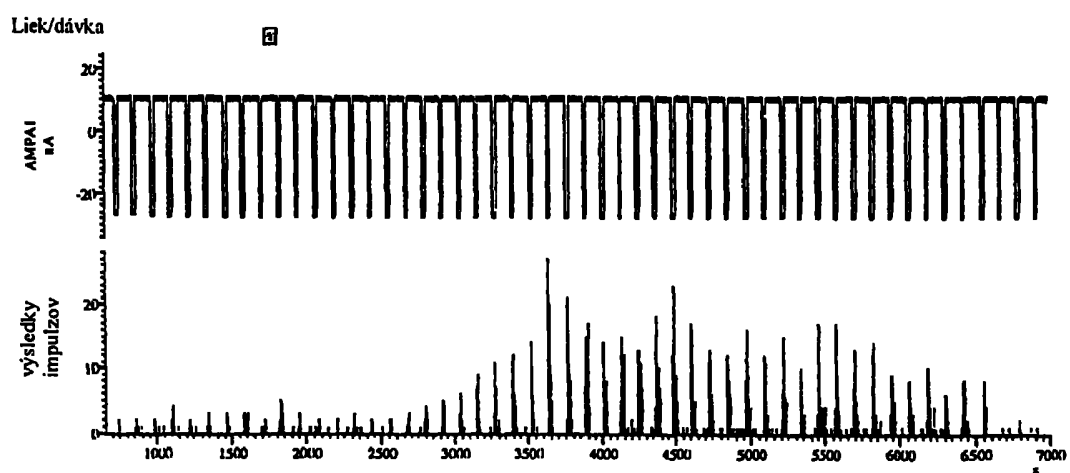
Obr. 13



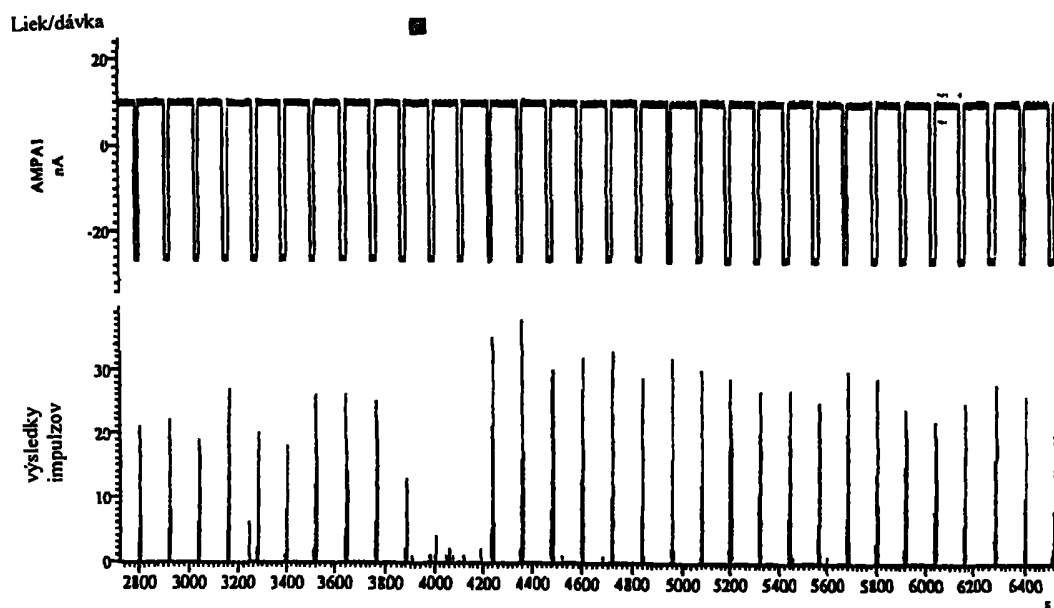
Obr. 14



Obr. 15



Obr. 16



17/17

Obr. 17

