

Винахід стосується похідних злитого 1,2,4-тіадіазину і злитого 1,4-тіазину, способів їх приготування, композицій, які складаються з цих сполук, застосування цих сполук як лікувальних препаратів, а також їх застосування в терапії, наприклад, для лікування захворювань центральної нервової системи, серцево-судинної системи, дихальної системи, шлунково-кишкової системи та ендокринної системи.

Калієві канали відіграють важливу роль у мембранному потенціалі. Серед різних типів калієвих каналів АТФ-чутливі (чутливі до інтенсивності передачі збуджувача, або K_{ATP} -) канали, які регулюються змінами внутрішньоклітинної концентрації аденозинтрифосфату. K_{ATP} -канали було виявлено в клітинах різних тканин, наприклад в клітинах серцевих тканин, підшлункової залози, м'язів скелету, гладеньких м'язів, центральної нервової системи і аденогіпофізу. Канали пов'язували з різноманітними клітинними функціями, наприклад секрецією гормонів (інсуліну з бета-клітин підшлункової залози, гормону росту і пролактину з клітин аденогіпофізу), вазодилатацією (розширенням кровоносних судин - в клітинах гладеньких м'язів), тривалістю потенціалу серцевої активності, вивільнюванням нейротрансмітерів у центральній нервовій системі.

Модулятори K_{ATP} -каналів було виявлено як важливий засіб для лікування різних захворювань. Деякі різновиди сульфонілсечовини, що їх застосовували для лікування інсулін-незалежного діабету-мелітуса, діють шляхом стимулювання вивільнювання інсуліну через інгібування K_{ATP} -каналів на бета-клітинах підшлункової залози.

Було виявлено, що агенти, які відкривають калієві канали, до яких належить гетерогенна група сполук, є здатними розслаблювати гладкі м'язи стінок судин і можуть, таким чином, використовуватись для лікування гіпертонії.

Крім того, агенти, що відкривають калієві канали, застосовують як бронхолітичні засоби для лікування астми та багатьох інших захворювань. До того ж агенти, що відкривають калієві канали, виявилися стимуляторами росту волосся, а також корисними для лікування плісивості.

Агенти, що відкривають калієві канали, є також здатними розслаблювати гладкі м'язи сечового міхура, і отже, їх застосовують для лікування неутримування сечі. Агенти, що відкривають калієві канали, які розслаблюють гладкі м'язи матки, застосовують для лікування передчасних родів.

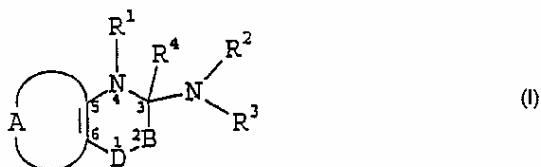
Діючи на калієві канали центральної нервової системи, ці сполуки застосовують для лікування різних нервових та психічних захворювань, наприклад хвороба Альцгеймера, епілепсія та церебральна ішемія.

В останні роки було виявлено, що діазоксид (1,1-діоксид 7-хлоро-3-метил-2H-1,2,4-бензотіадіазину) і деякі похідні 1,1-діоксиду 3-(алкіламіно)-4H-піридо[4,3-e]-1,2,4-тіадіазину інгібують вивільнювання інсуліну шляхом активації K_{ATP} -каналів на бета-клітинах підшлункової залози (Pirrotte B. et al. Biochem. Pharmacol. 47, 1381-1386 (1994); Pirrotte B. et al., J. Med. Chem., 36, 3211-3213 (1993)). Діазоксид також виявився здатним затримувати розвиток діабету на самому його початку в організмі ВВ-щурів (Vlahos WD et al. Metabolism 40, 39-46 (1991)). В організмі щурів з ожирінням, яке виникло внаслідок збільшеного вживання цукру, діазоксид виявився фактором, що зменшує секрецію інсуліну та збільшує зв'язування рецептора інсуліну, і, відповідно, покращує тест із цукровим навантаженням та зменшує приріст ваги (Alemzadeh R. et al. Endocrinol. 133, 705-712, 1993). Очікується, що такі сполуки можна буде застосовувати для лікування захворювань, для котрих характерне утворення надлишкового інсуліну, а також для лікування та профілактики діабету.

В EP 618209 описано клас похідних піридотіадіазину, що мають алкілну групу або групу алкіламіно в положенні 3 тіадіазинового кільця. Встановлено, що ці сполуки є агоністами рецептора АМФА-глутамату.

В J. Med. Chem. 1980, 23, 575-577 описано синтез 4(5)-аміно- та форміламіноімідазо-5(4) карбоксаміду та їхніх властивостей як агентів хіміотерапевтичного значення. Зокрема, описано такі сполуки, як 1,1-діоксид 3-аміноімідазо[4,5-e]-1,2,4-тіадіазину та 1,1-діоксид п-бензоіламіноімідазо[4,5-e]-1,2,4-тіадіазину.

Винахід стосується похідних злитого 1,2,4-тіадіазину та злитого 1,4-тіазину загальної формули I:



в якій

В являє собою $>NR^5$ або $>CR^5R^6$, де R^5 та R^6 незалежно один від одного являють собою водень; гідрокси; C_{1-6} -алкокси; або C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{2-6} -алкеніл або C_{2-6} -алкініл, як варіант моно- або полізаміщені галогеном; або R^5 та R^6 разом являють собою один зі зв'язків у подвійному зв'язку між атомами 2 і 3 формули I;

D являє собою $-S(=O)_2$ або $-S(=O)-$; або

D-B являє собою $-S(=O)(R^7)=N-$

де R^7 являє собою C_{1-6} -алкіл; або арил чи гетероарил, як варіант моно- або полізаміщені галогеном, гідрокси, C_{1-6} -алкокси, арилалкокси, нітро, аміно, C_{1-6} -моноалкіл- або діалкіламіно, ціано, ацил або C_{1-6} -алкоксикарбонілом;

R^1 являє собою водень; гідрокси; C_{1-6} -алкокси; або C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{2-6} -алкеніл або C_{2-6} -алкініл, як варіант моно- або полізаміщені галогеном, і R^4 являє собою водень, або R^4 разом з R^5 являють собою один зі зв'язків у подвійному зв'язку між атомами 2 і 3 формули I; або R^1 разом з R^4 являють собою один зі зв'язків у подвійному зв'язку між атомами 3 та 4 формули I;

R^2 являє собою водень; гідрокси; C_{1-6} -алкокси; або C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{2-6} -алкеніл або C_{2-6} -алкініл, як варіант моно- або полізаміщені галогеном;

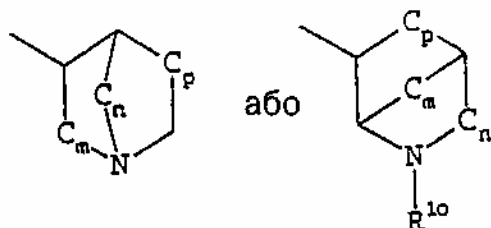
R^3 являє собою R^6 ; $-OR^8$; $-C(=X)R^8$; $-N R^8R^9$; біциклоалкіл, арил, гетероарил, арилалкіл або гетероарил алкіл, як варіант моно- або полізаміщені галогеном, гідрокси, C_{1-6} -алкокси, арилалкокси, нітро, аміно, C_{1-6} -моноалкіл- або діалкіламіно, ціано, де R^8 являє собою водень; C_{1-6} -циклоалкіл чи (C_{3-6} -циклоалкіл) C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкілну групу, при бажанні моно- або полізаміщені C_{1-6} -алкілом, галогеном, гідрокси або

C₁₋₆-алкокси; систему 3-6-членних насичених кілець, що містять один чи декілька атомів азоту, кисню або сірки; або прямий чи розгалужений C₁₋₆-алкіл, при бажанні моно- або полізаміщені галогеном, гідрокси, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₆-алкілтіо, C₃₋₆-циклоалкіл, арил, арилокси, арилалкокси, нітро, аміно, C₁₋₆-моноалкіл- або діалкіламіно, ціано, оксо, форміл, ацил, карбокси, C₁₋₆-алкоксикарбонілом або карбамоїлом;

X являє собою O або S;

R⁹ являє собою водень; C₁₋₆-алкіл; C₂₋₆-алкеніл; C₃₋₆-циклоалкіл, при бажанні моно- або полізаміщені C₁₋₆-алкілом, галогеном, гідрокси або C₁₋₆-алкокси; або

R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту утворюють 3-12-членну моно- чи біциклічну систему, в якій один чи декілька атомів вуглецю замінюються азотом, киснем або сіркою, кожна з цих кільцевих систем, при бажанні моно- або полізаміщені галогеном, C₁₋₆-алкілом, гідрокси, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкокси- C₁₋₆-алкілом, нітро, аміно, ціано, трифторометил, C₁₋₆-моноалкіл- або діалкіламіно, оксо; або R³ являє собою



де n, m, p незалежно являють собою 0, 1, 2, 3, і R¹⁰ являє собою водень; гідрокси; C₁₋₆-алкокси; C₃₋₆-циклоалкіл, при бажанні моно- або полізаміщені C₁₋₆-алкілом, галогеном, гідрокси або C₁₋₆-алкокси; C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл або C₂₋₆-алкініл, при бажанні моно- або полізаміщені галогеном; або

R² і R³ разом з атомом азоту утворюють 3-12-членну моно- чи біциклічну систему, в якій один чи декілька атомів вуглецю замінюються азотом, киснем чи сіркою, кожна з цих кільцевих систем, при бажанні моно- або полізаміщеною галогеном, C₁₋₆-алкілом, гідрокси, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкокси- C₁₋₆-алкілом, нітро, аміно, ціано, трифторометил, C₁₋₆-моноалкілом- або діалкіламіно чи оксо;

A разом з атомами вуглецю в положеннях 5 та 6 формули I являє собою 5- чи 6-членну гетероциклічну систему, що містить один чи декілька атомів азоту, кисню або сірки, гетероциклічні системи, при бажанні моно- або полізаміщені галогеном; C₁₋₁₂-алкіл; C₃₋₁₂-циклоалкіл; гідрокси; C₁₋₆-алкокси; C₁₋₆-алкіл; нітро; аміно; ціано; ціанометил; пергалометил; C₁₋₆-моноалкіл- чи діалкіламіно; сульфамойл; C₁₋₆-алкілтіо; C₁₋₆-алкілсульфоніл; C₁₋₆-алкілсульфініл; C₁₋₆-алкілкарбоніламіно; арилтіо, арилсульфініл, арилсульфоніл, арильну групу, як варіант - моно- або полізаміщувану C₁₋₆-алкілом, галогеном, гідрокси або C₁₋₆-алкокси; C₁₋₆-алкоксикарбоніл; C₁₋₆-алкоксикарбоніл- C₁₋₆-алкіл; карбаміл; карбаміл-метил; C₁₋₆-моноалкіл- або діалкіламінокарбоніл; C₁₋₆-моноалкіл- або діалкіламініотіокарбоніл; уреїдо; C₁₋₆-моноалкіл- або діалкіламінокарбоніламіно, тіоуреїдо; C₁₋₆-моноалкіл- або діалкіламініотіокарбоніл-аміно; C₁₋₆-моноалкіл- або діалкіламініосульфоніл; карбокси; карбокси- C₁₋₆-алкіл; ацил; арил, арилалкіл, арилокси, арильну групу, при бажанні моно- або полізаміщену C₁₋₆-алкілом, галогеном, гідрокси або C₁₋₆-алкокси; (1,2,4-оксадіазол-5-іл)- або (1,2,4-оксадіазол-3-іл)-C₁₋₆-алкіл оксадіазолільна група, при бажанні заміщені C₁₋₆-алкілом чи C₃₋₆-циклоалкілом; або 5-6-членне азот-вмісне кільце, при бажанні заміщене фенілом чи C₁₋₆-алкілом;

за умови, що A разом з атомами вуглецю в положеннях 5 та 6 формули I не утворюють піридинове кільце, і тому такі сполуки, як 1,1-діоксид 3-аміно-2,5-дигідроімідазо[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину і 1,1-діоксид 3-бензоїламіно-2,5-дигідроімідазо [4,5-е]-1,2,4-тіадіазину не включено в формулу;

або похідної від них солі фармацевтично прийнятної кислоти чи основи.

До об'єму винаходу включено всі оптичні ізомери сполук формули I, деякі з них є оптично активними, а також їх суміші, включаючи їх рацемічну суміш.

До об'єму винаходу також включено всі таутомерні форми сполук формули I.

До переліку солей належать фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі, фармацевтично прийнятні солі металів або, як варіант - алкіловані солі амонію, таких кислот як соляна, бромводнева, йодводнева, фосфорна, сірчана, трифтороцтова, трихлороцтова, щавлева, малеїнова, піровиноградна, маїонова, бурштинова, лимонна, винна, фумарова, м'ягдалева, бензойна, корична, метансульфонова, етансульфонова, пікринова тощо, а також кислот, з яких одержують фармацевтично прийнятні солі, що їх перелічено в Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, 2 (1977) і на які наведено посилання у цьому описі, або солі таких металів, як літій, натрій, магній тощо.

Термін "C₁₋₆-алкокси" у цьому тексті, сам по собі чи в комбінації, означає прямий чи розгалужений моновалентний замісник, що містить C₁₋₆-алкільну групу, зв'язану через ефірний кисень, яка має свій вільновалентний зв'язок саме від ефірного кисню і яка має від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, пентокси.

Термін "C₁₋₆-алкілтіо" у цьому тексті, сам по собі чи в комбінації, означає прямий чи розгалужений моновалентний замісник, що містить групу нижчих алкілів, зв'язану через атом двоховалентної сірки, яка має свій вільновалентний зв'язок саме від атому сірки і яка має від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад метилтіо, етилтіо, пропілтіо, бутилтіо, пентилтіо.

Термін "C₂₋₆-алкеніл" у цьому описі означає ненасичений вуглеводневий ланцюг, що має від 2 до 6 атомів вуглецю і один подвійний зв'язок, наприклад вініл, 1-пропеніл, аліл, ізопропеніл, n-бутеніл, n-пентеніл та n-гексеніл.

Термін "C₃₋₆-циклоалкіл" у цьому описі означає радикал насиченого циклічного вуглеводню з визначеною кількістю атомів вуглецю, наприклад циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Термін "C₂₋₆-алкініл" у цьому описі означає ненасичені вуглеводні, які містять потрібні зв'язки, наприклад -

OCH , $-\text{C}=\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}$ тощо.

Термін " C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкіл" у цьому описі означає групу з вмістом 2-12 атомів вуглецю, яка переривається атомом O , наприклад $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{CH}_2\text{-O-CH}(\text{CH}_3)_2$ тощо.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "пергалометил" означає трифторометил, трихлорометил, трибромометил або трийодометил.

Терміни " C_{1-6} -алкіл", " C_{1-12} -алкіл" та " C_{1-18} -алкіл" у цьому тексті, самі по собі чи в комбінації, означають прямий чи розгалужений, насичений вуглеводневий ланцюг, що має визначену кількість атомів вуглецю, наприклад метил, етил, η -пропіл, ізопропіл, n -бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, n -пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 4-метилпентил, неопентил, n -гексил, 1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, 1,2,2-триметилпропіл тощо. Термін " C_{1-18} -алкіл" у цьому описі також означає вторинний C_{3-6} -алкіл і третинний C_{4-6} -алкіл.

Термін " C_{1-6} -моноалкіламіно" у цьому описі означає аміногрупу, де один з атомів водню заміщується прямим чи розгалуженим, насиченим вуглеводневим ланцюгом, що має визначену кількість атомів вуглецю, наприклад метиламіно, етиламіно, пропіламіно, n -бутиламіно, втор-бутиламіно, ізобутиламіно, трет-бутиламіно, n -пентиламіно, 2-метилбутиламіно, n -гексиламіно, 4-метилпентиламіно, неопентиламіно, n -гексилпропіламіно тощо.

Термін " C_{1-6} -діалкіламіно" у цьому описі означає аміногрупу, де два атоми водню незалежно являють собою заміщувані прямим чи розгалуженим, насичений вуглеводневий ланцюг, що мають визначену кількість атомів вуглецю, наприклад диметиламіно, N -етил- N -метиламіно, диетиламіно, дипропіламіно, n -(N -бутил)- N -метиламіно, ді(N -пентил)аміно тощо.

Термін "ацил" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить C_{1-6} -алкільну групу, зв'язану через карбонільну групу; наприклад ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, півалопоїл, валерил тощо.

Термін " C_{1-6} -алкоксикарбоніл" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить групу C_{1-6} -алкокси, зв'язану через карбонільну групу; наприклад метоксикарбоніл, карбетокси, пропоксикарбоніл, ізопроксикарбоніл, n -бутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, 3-метилбутоксикарбоніл, n -гексоксикарбоніл тощо.

Термін "3-12-членна моно- чи біциклічна система" у цьому описі означає моновалентний замісник формули $-\text{NR}_2\text{R}^3$ або $-\text{NR}^8\text{R}^9$, де R^2 та R^3 або R^8 та R^9 разом з атомом азоту утворюють 3-12-членну моно- чи біциклічну систему, в якій один чи декілька атомів вуглецю замінюються азотом, киснем або сіркою, наприклад 1-піролідил, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, 4-метилпіперазин-1-іл, 7-азабіцикло[2,2,1]гептан-7-іл, тропаніл тощо.

Термін "система 3-6-членних насичених кілець" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить моноциклічну насичену систему, яка складається з одного чи декількох гетероатомів, що їх вибирають з таких атомів, як азот, кисень або сірка, і має 3-6 членів і вільновалентний зв'язок від атому вуглецю, наприклад 2-піролідил, 4-піперидил, 3-морфолініл, 1,4-діоксан-2-іл, 5-оксазолідиніл, 4-ізоксазолідиніл або 2-тіоморфолініл.

Термін "біциклоалкіл" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить біциклічну структуру, містить 6-12 атомів вуглецю, наприклад 2-норборніл, 7-норборніл, 2-біцикло[2,2,2]октил і 9-біцикло[3,3,1]нонаніл.

Термін "арил" у цьому описі означає феніл, 1-нафтил або 2-нафтил.

Термін "гетероарил" у цьому тексті, сам по собі чи в комбінації, означає моновалентний замісник, що містить 5-6-членну моноциклічну ароматичну систему або 9-10-членну біциклічну ароматичну систему, яка містить один чи декілька гетероатомів, що їх вибирають з таких атомів, як азот, кисень або сірка, наприклад пірол, імідазол, піразол, триазол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, ізотіазол, ізоксазол, оксазол, оксадіазол, тіадіазол, хінолін, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін,

Термін "арилалкіл" у цьому описі означає прямий чи розгалужений насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, заміщуваних ароматичним карбогідридом, наприклад бензил, фенетил, 3-фенілпропіл, 1-нафтилметил, 2-(1-нафтил)етил тощо.

Термін "арилокси" у цьому описі означає фенокси, 1-нафтилокси або 2-нафтилокси. Термін "арилалкокси" у цьому описі означає групу C_{1-6} -алкокси, заміщувану ароматичним карбогідридом, наприклад бензилокси, фенетокси, 3-фенілпропокси, 1-нафтилметокси, 2-(1-нафтил)етокси тощо.

Термін "гетероарилалкіл" у цьому описі означає прямий чи розгалужений насичений вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, заміщуваних гетероарильною групою; наприклад (2-фурил)метил, (3-фурил)метил, (2-тієніл)метил, (3-тієніл)метил, (2-піридил)метил, 1-метил-1-(2-піримідил)етил тощо.

Термін " C_{1-6} -алкілсульфоніл" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить C_{1-6} -алкільну групу, зв'язану через сульфонільну групу, наприклад метилсульфоніл, етилсульфоніл, n -пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, n -бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл, ізобутилсульфоніл, трет-бутилсульфоніл, n -пентилсульфоніл, 2-метилбутилсульфоніл, 3-метилбутилсульфоніл, n -гексилсульфоніл і 2,2-диметилпропілсульфоніл.

Термін " C_{1-6} -моноалкіламіносульфоніл" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить групу C_{1-6} -моноалкіламіно, зв'язану через сульфонільну групу, наприклад метиламіносульфоніл, етиламіносульфоніл, n -пропіламіносульфоніл, ізопропіламіносульфоніл, n -бутиламіносульфоніл, втор-бутиламіносульфоніл, ізобутиламіносульфоніл, трет-бутиламіносульфоніл, n -пентиламіносульфоніл, 2-метилбутиламіносульфоніл, 3-метилбутиламіносульфоніл, n -гексиламіносульфоніл, 4-метилпентиламіносульфоніл, неопентиламіносульфоніл, n -гексиламіносульфоніл і 2,2-диметилпропіламіносульфоніл.

Термін " C_{1-6} -діалкіламіносульфоніл" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить Групу C_{1-6} -діалкіламіно, зв'язану через сульфонільну групу, наприклад диметиламіносульфоніл, N -етил- N -

метиламіносультфоніл, диетиламіносультфоніл, дипропіламіносультфоніл, n-(N-бутил)-N-метиламшосультфонт, ді(N-пентил)аміносультфоніл тощо.

Термін "C₁₋₆-алкілсультфоніл" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить пряму чи розгалужену C₁₋₆-алкілну групу, зв'язану через сультфонільну групу (-S(=O)-); наприклад метилсультфоніл, етилсультфоніл, ізопропілсультфоніл, бутилсультфоніл, пентилсультфоніл тощо.

Термін "C₁₋₆-алкілкарбоніламіно" у цьому описі означає аміногрупу, в якій один з атомів водню заміщується ацильною групою, наприклад ацетамідо, пропіонамідо, ізопропілкарбоніламіно тощо.

Термін "(C₃₋₆-циклоалкіл) C₁₋₆-алкіл" у цьому тексті, сам по собі чи в комбінації, означає прямий чи розгалужений, насичений вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 6 атомів вуглецю і є монозаміщуваним C₃₋₆-циклоалкільною групою, циклоалкільна група при бажанні є моно- або полізаміщуваною C₁₋₆-алкілом, галогеном, гідрокси або C₁₋₆-алкокси; наприклад циклопропіл метил, (і-метилциклопропіл)метил, 1-(циклопропіл)етил, циклопентилметил, циклогексилметил тощо.

Термін "арилтіо" у цьому описі, сам по собі чи в комбінації, означає арильну групу, зв'язану через атом двохвалентної сірки, яка має свій вільновалентний зв'язок саме від атому сірки, ця арильна група при бажанні є моно- або полізаміщуваною C₁₋₆-алкілом, галогеном, гідрокси або C₁₋₆-алкокси; наприклад фенілтіо, (4-метилфеніл)-тіо, (2-хлорофеніл)тіо тощо.

Термін "арилсультфоніл" у цьому описі означає арильну групу, зв'язану через сультфонільну групу (-S(=O)-), ця арильна група при бажанні є моно- або полізаміщуваною C₁₋₆-алкілом, галогеном, гідрокси або C₁₋₆-алкокси; наприклад фенілсультфоніл, (4-хлорофеніл)сультфоніл тощо.

Термін "арилсультфоніл" у цьому описі означає арильну групу, зв'язану через сультфонільну групу, ця арильна група при бажанні є моно- або полізаміщуваною Скатолом, галогеном, гідрокси або C₁₋₆-алкокси; наприклад фенілсультфоніл, тозил тощо.

Термін "C₁₋₆-моноалкіламінокарбоніл" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить групу C₁₋₆-моноалкіламіно, зв'язану через карбонільну групу, наприклад метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, n-пропіламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, n-бутиламінокарбоніл, втор-бутиламінокарбоніл, ізобутиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, n-пентиламінокарбоніл, 2-метилбутиламінокарбоніл, 3-метилбутиламінокарбоніл, n-гексиламінокарбоніл, 4-метилпентиламінокарбоніл, неопентиламінокарбоніл, n-гексиламінокарбоніл і 2-2-диметилпропіламінокарбоніл.

Термін "C₁₋₆-діалкіламінокарбоніл" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить групу C₁₋₆-діалкіламіно, зв'язану через карбонільну групу, наприклад диметиламінокарбоніл, N-етил-N-метиламінокарбоніл, диетиламінокарбоніл, дипропіламінокарбоніл, n-(N-бутил)-N-метиламінокарбоніл, ді(N-пентил)амінокарбоніл тощо.

Термін "C₁₋₆-моноалкіламінокарбоніламіно" у цьому описі означає аміногрупу, в якій один з атомів водню заміщується C₁₋₆-моноалкіламінокарбонільною групою, наприклад метиламінокарбоніламіно, етиламінокарбоніламіно, n-пропіламінокарбоніламіно, ізопропіламінокарбоніламіно, n-бутиламінокарбоніламіно, втор-бутиламінокарбоніламіно, ізобутиламінокарбоніламіно, трет-бутиламінокарбоніламіно і 2-метилбутиламінокарбоніламіно.

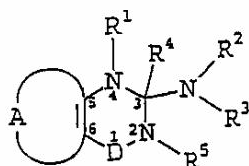
Термін "C₁₋₆-діалкіламінокарбоніламіно" у цьому описі означає аміногрупу, в якій один з атомів водню заміщується C₁₋₆-діалкіламінокарбонільною групою, наприклад диметиламінокарбоніламіно, N-етил-N-метиламінокарбоніламіно, диетиламінокарбоніламіно, дипропіламінокарбоніламіно, n-(N-бутил)-N-метиламінокарбоніламіно, ді(N-пентил)амінокарбоніламіно тощо.

Термін "5- або 6-членна гетероциклічна система" у цьому описі означає: моноциклічну ненасичену або насичену систему, яка містить один, два або три гетероатоми, що їх вибирають з таких атомів, як азот, кисень або сірка, і яка має 5 членів, наприклад пірол, фуран, тіофен, піролін, дигідрофуран, дигідротіофен, імідазол, імідазолін, піразол, піразолін, оксазол, тіазол, ізоксазол, ізотіазол, 1,2,3-оксадіазол, фуразан, 1,2,3-тріазол, 1,2,3-тіадіазол або 2,1,3-тіадіазол; ароматичну моноциклічну систему, яка містить два або більше атомів азоту і яка має 6 членів, наприклад піразин, піримідин, піридазин, 1,2,4-тріазин, 1,2,3-тріазин або тетразин; неароматичну моноциклічну систему, яка містить один чи декілька гетероатомів, що їх вибирають з таких атомів, як азот, кисень або сірка, і яка має 6 членів, наприклад піран, тіопіран, піперидин, діоксан, оксазин, ізоксазин, дитіан, оксатин, тіазин, піперазин, тіадіазин, дитіазин або оксадіазин.

Термін "5- або 6-членне азот-вмісне кільце" у цьому описі означає моновалентний замісник, що містить моноциклічну ненасичену або насичену систему, яка містить один чи декілька атомів азоту і яка має 5 або 6 членів, наприклад піролідиніл, піролініл, імідазол іди ніл, піразол ідиніл, піразолініл, піперидиніл, піперазиніл, піримідиніл, піридазиніл, морфоліно, тіоморфоліно, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, 1,3-діоксоланіл і 1,4-діоксоланіл.

До об'єму винаходу включено всі оптичні ізомери сполук формули I, деякі з них є оптично активними, а також їх суміші, включаючи їх рацемічну суміш.

В оптимальному варіанті реалізації винаходу загальна формула формули I вибирається з



(Ia)

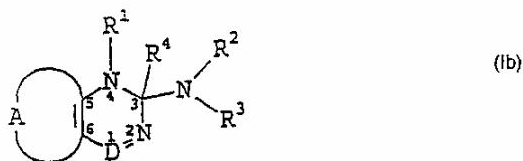
де R¹ і R⁵ незалежно один від одного являють собою водень; гідрокси; C₁₋₆-алкокси; або C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, C₂₋₆-алкеніл або C₂₋₆-алкініл, при бажанні моно- або полізаміщені галогеном, і R⁴ являє собою водень; або

R⁴ разом з R⁵ являють собою один зі зв'язків у подвійному зв'язку між атомами 2 і 3 формули I, а R¹ є таким, як описано вище у тексті; або

R^4 разом з R^1 являють собою один зі зв'язків у подвійному зв'язку між атомами 3 та 4 формули I, а R^5 є таким, як описано вище у тексті;

D являє собою $-S(=O)_2-$ або $-S(=O)-$.

В іншому оптимальному варіанті реалізації цього винаходу загальна формула формули I вибирається з



де

R^1 являє собою водень; гідрокси; C_{1-6} -алкокси; або C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{2-6} -алкеніл або C_{2-6} -алкініл, при бажанні моно- або полізаміщені галогеном, і R^4 являє собою водень; або

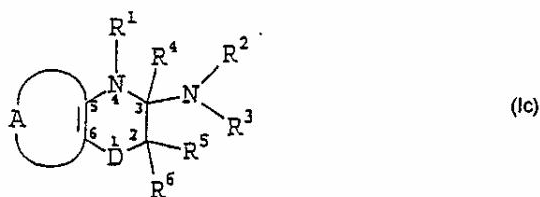
R^4 разом з R^1 являють собою один зі зв'язків у подвійному зв'язку між атомами 3 та 4 формули I;

D являє собою $-S(=O)R^7=$

де R^7 являє собою C_{1-6} -алкіл; або арил або гетероарил, при бажанні моно- або полізаміщені галогеном, гідрокси, C_{1-6} -алкокси, арилокси, арилалкокси, нітро, аміно, C_{1-6} -моноалкіл- або діалкіламіно, ціано, ацил або C_{1-6} -алкоксикарбоніл.

Ще в одному оптимальному варіанті реалізації цього винаходу загальна формула формули I вибирається

з



де

R^1 , R^5 і R^6 незалежно являють собою водень; гідрокси; C_{1-6} -алкокси; або C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{2-6} -алкеніл або C_{2-6} -алкініл, при бажанні моно- або полізаміщені галогеном, і R^4 являє собою водень; або

R^4 разом з R^5 являють собою один зі зв'язків у подвійному зв'язку між атомами 2 і 3 формули I, і R^1 та R^6 є такими, як описано вище; або

R^4 разом з R^1 являють собою один зі зв'язків у подвійному зв'язку між атомами 3 та 4 формули I, і R^5 та R^6 є такими, як описано вище;

D являє собою $-S(=O)_2-$ або $S(=O)-$.

В оптимальному варіанті загальна формула формули I являє собою (Ia).

В іншому оптимальному варіанті реалізації цього винаходу D являє собою $-S(=O)_2-$.

В іншому оптимальному варіанті реалізації цього винаходу R^1 вибирають з такої групи, як водень, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл чи C_{2-6} -алкеніл. В оптимальному варіанті R^1 являє собою водень або C_{1-6} -алкіл.

В іншому оптимальному варіанті реалізації цього винаходу R^1 разом з R^4 являють собою один зі зв'язків у подвійному зв'язку між атомами 3 та 4 формули I.

В іншому оптимальному варіанті реалізації цього винаходу R^4 разом з R^5 являють собою один зі зв'язків у подвійному зв'язку між атомами 2 і 3 формули I.

В іншому оптимальному варіанті реалізації цього винаходу R^2 вибирають з такої групи, як водень, гідрокси, C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл чи C_{2-6} -алкеніл. В оптимальному варіанті R^2 являє собою водень або C_{1-6} -алкіл.

В іншому оптимальному варіанті реалізації цього винаходу R^3 вибирають з R^8 , $-OR^8$, $-NR^8R^9$ або арилу, ця арильна група, при бажанні заміщеною C_{1-6} -алкілом; де R^8 являє собою водень; C_{3-6} -циклоалкіл; (C_{3-6} -циклоалкіл) C_{1-6} -алкіл; 3-6-членну насичену кільцеву систему, що містить один, два або три атоми азоту, кисню або сірки; або прямий чи розгалужений C_{1-18} -алкіл, при бажанні заміщений галогеном, гідрокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкіліто, C_{3-6} -циклоалкілом або арилом; R^9 являє собою водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-6} -циклоалкіл; або R^8 і R^9 разом з атомом азоту утворюють 4-6-членне кільце, в оптимальному варіанті 1-піролідил, піперидин або морфоліно.

Ще в одному оптимальному варіанті реалізації цього винаходу R^3 вибирають з вторинного C_{3-6} -алкілу, третинного C_{4-6} -алкілу, C_{3-6} -циклоалкілу чи (C_{3-6} -циклоалкіл)метилу, при бажанні моно- або полізаміщених C_{1-6} -алкілом, галогеном, гідрокси або C_{1-6} -алкокси. В оптимальному варіанті R^3 вибирають з такої групи, як ізопропіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, трет-бутил, 1,1-ди метил пропіл, 1,2-диметилпропіл, 1,2,2-триметилпропіл, 2,3-диметилбутил, 1-етилпропіл, і-етил-2-метилпропіл, 1-етил-2,2-диметилпропіл, 2,3,3-триметилбутил, 2-метилбутил, 1,5-ди метил гексил, 3-метилбутил, 3-метилгексил, циклопропіл, 1-метилциклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропіл метил, 1-(циклопропіл)етил циклобутил метил, циклопентилметил або циклогексил метил.

В додатковому оптимальному варіанті реалізації цього винаходу R^2 і R^3 разом з атомом азоту утворюють шестичленне кільце, при бажанні заміщене в положенні 2 C_{1-6} -алкільною групою, оптимально - вибраною з метилу, етилу або ізопропілу. В оптимальному варіанті шестичленне кільце являє собою піперидинове, піперазинове, морфолінове або тіоморфолінове кільце.

В іншому оптимальному варіанті реалізації цього винаходу R^7 вибирають з C_{1-6} -алкілу, фенілу або піридилу.

В іншому оптимальному варіанті реалізації цього винаходу A утворює - разом з атомами вуглецю в положеннях 5 та 6 формули I - 5-членну гетероциклічну систему, членну гетероциклічну систему, яка містить

два гетероатоми, що їх вибирають з таких атомів, як азот, кисень та сірка, 6-членну ароматичну гетероциклічну систему, яка містить два або три атоми азоту, 6-членну неароматичну гетероциклічну систему, яка містить один чи два гетероатоми, що їх вибирають з таких атомів, як азот, кисень та сірка; гетероциклічні системи, при бажанні моно- або дизаміщені галогеном; C₁₋₆-алкіл; C₃₋₆-циклоалкіл; ціано; ціанометил; пергалометил; сульфамойл; C₁₋₆-алкілтіо; C₁₋₆-алкілсульфоніл; C₁₋₆-алкілсульфініл; арилтіо, арилсульфініл, арилсульфоніл, арильну групу, при бажанні моно- або полізаміщену C₁₋₆-алкілом, галогеном, гідрокси або C₁₋₆-алкокси; C₁₋₆-алкоксикарбоніл- C₁₋₆-алкіл; карбаміл метил: карбокси- C₁₋₆-алкіл; арилокси; (1,2,4-оксадіазол-5-іл)- або (1,2,4-оксадіазол-3-іл)C₁₋₆-алкіл, оксадіазолільну групу, при бажанні заміщену C₁₋₆-алкілом або C₃₋₆-циклоалкілом; ацил; або 5-6-членне азот-вмісне кільце, при бажанні заміщене фенілом чи C₁₋₆-алкілом.

В оптимальному варіанті А утворює разом атомами вуглецю в положеннях 5 та 6 тієно[3,2-е]- або піроло[3,2-е]-кільце, тіофен, імідазол, тіазол, піразол, ізоксазол або ізотіазол, піразино[2,3-е]-, піримідо[4,5-е]-, піримідо[5,4-е]-, піридазино(4,5-е)- або піридазино[4,3-е]-кільце, тіопіран, піперидин, діоксан, оксазин або дитіан.

Оптимальними сполуками цього винаходу є:

- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-(1,2-диметилпропіл)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-етиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид(R)-6-Хлоро-3-(1-фенілетил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Апіламіно-6-хлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-циклопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-гексиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-тетрадециламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-метиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Бензиламіно-6-хлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-октиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-ізобутиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-(4-фенілбутил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-(1,5-диметилгексил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-пропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид(R)-6-Хлоро-3-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид(S)-6-Хлоро-3-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид(R)-3-втор-Бутиламіно-6-хлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Бутиламіно-6-хлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-7-метил-4,7-дигідро-піразоло[4,3-е][1,2,4]тіадіазину;
- 1,1-діоксид(S)-6-Хлоро-3-(1,2-диметилпропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид(R)-6-Хлоро-3-(1,2-диметилпропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-6-метил-4Н-тіазоло[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Гексиламіно-6-метил-4Н-тіазоло[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-метил-3-октиламіно-4Н-тіазоло[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-ізопропіламіно-4Н-тіазоло[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-диметиламіно-3-ізопропіламіно-4Н-тіазоло[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Бromo-3-ізопропіламіно-4Н-тіазоло[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-4Н-тіазоло[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Етилтіо-3-ізопропіламіно-4Н-тіазоло[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-6-метокси-4Н-тіазоло[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-4Н-тіазоло[5,4-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Бromo-3-ізопропіламіно-4Н-тіазоло[5,4-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-5-бromo-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 5,6-дибromo-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Бензолсульфоніл-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-ізопропіламіно-5-нітро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-5-метил-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-5-феніл-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Ціано-3-ізопропіламіно-5-метил-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксидб-Ціано-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-5,6-диметил-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 5-Циклопропіл-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-5-(4-метоксифеніл)-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 5-Циклогексил-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 5-Етил-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-(3-метилбутил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-(3-метилгексил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-4Н-тієно(2,3-е)-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-7-метил-4Н-тієно[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 7-Ціано-3-ізопропіламіно-6-метил-4Н-тієно[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 7-Ціано-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-4Н-тієно[3,4-е]-1,2,4-тіадіазину;
- 1,1-діоксид 5,7-дихлоро-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,4-е]-1,2,4-тіадіазину;

1,1 -діоксид 3-Циклопропіламіно-7-метил-4,7-дигідро-піразоло[4,3-е][1,2,4]тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-Гексиламіно-7-метил-4,7-дигідро-піразоло[4,3-е][1,2,4]тіадіазину;
 1,1 -діоксид 7-Метил-3-октиламіно-4,7-дигідро-піразоло[4,3-е][1,2,4]тіадіазину;
 1,1-діоксид 2,5-Дигідро-3-ізопропіламіно-імідазо[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 2,5-Дигідро-3-ізопропіламіно-5-метил-імідазо[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 2,7-Дигідро-3-ізопропіламіно-7-метил-імідазо[4,5-01-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-4Н-піразино[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 -діоксид 3-Ізопропіламіно-5,7-диметил-6,8-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-піримідо[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(1,2-диметилпропіл)аміно-2Н-піразино[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(1-Метилпропіл)аміно-2Н-піразино[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(2-Метилпропіл)аміно-2Н-піразино[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-Пропіламіно-2Н-піразино[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 -діоксид 3-(1,2,2-Триметилпропіл)аміно-2Н-піразино[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 -діоксид 6-Хлоро-3-(1,2-диметилпропіл)аміно-2Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 діоксид 6-Хлоро-3-(1-метилпропіл)аміно-2Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 діоксид 6-Хлоро-3-(2-метилпропіл)аміно-2Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-Бутиламіно-6-хлоро-2Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-пропіламіно-2Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-(1,2,2-триметилпропіл)аміно-2Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(1,2-Диметилпропіл)аміно-2Н-тієно[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(1-Метилпропіл)аміно-2Н-тієно[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(2-Метилпропіл)аміно-2Н-тієно[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-Бутиламіно-2Н-тієно[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 -діоксид 3-Пропіламіно-2Н-тієно[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(1,2,2-Триметилпропіл)аміно-2Н-тієно[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(1,2-Диметилпропіл)аміно-2Н-піримідо[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(1-Метилпропіл)аміно-2Н-піримідо[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 -діоксид 3-(2-Метилпропіл)аміно-2Н-піримідо[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 -діоксид 3-Бутиламіно-2Н-піримідо[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 -діоксид 3-Пропіламіно-2Н-піримідо[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(1,2,2-Триметилпропіл)аміно-2Н-піримідо[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 -діоксид 3-(1,2-диметилпропіл)аміно-2Н-піридазино[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(1-Метилпропіл)аміно-2Н-піридазино[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(2-Метилпропіл)аміно-2Н-піридазино[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 -діоксид 3-Бутиламіно-2Н-піридазино[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1 -діоксид 3-Пропіламіно-2Н-піридазино[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину;
 1,1-діоксид 3-(1,2,2-Триметилпропіл)аміно-2Н-піридазино[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину.

Сполуки цього винаходу взаємодіють з калієвими каналами і, таким чином, діють як агенти, що відкривають калієві канали, або блокатори регульованих інтенсивністю передачі збудника калієвих каналів, що робить їх корисними для лікування різних ішемічної хвороби серця, стенокардії і захворювань коронарних судин серця; дихальної системи; шлунково-кишкової системи; центральної нервової системи та ендокринної системи.

Оскільки деякі Катф-відкривачі здатні антагонізувати спазми судин у базальних чи мозкових артеріях, сполуки цього винаходу застосовують для лікування судиноспазматичних розладів, таких як субарахноїдальної геморагії і мігрені.

Відкривачі калієвих каналів гіперполяризують нервові клітини та інгібують вивільнювання з нейротрансмітерів, і є всі передумови для того, що дані сполуки можна застосовувати для лікування різних захворювань центральної нервової системи, наприклад епілепсії, ішемії та захворювань нейродегенеративного типу, а також для знеболювання.

Діючи на калієві канали центральної нервової системи, сполуки цього винаходу застосовують для лікування різних неврологічних та психіатричних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, епілепсії та церебральної ішемії.

Сполуки цього винаходу також застосовують для лікування захворювань, пов'язаних з погіршенням кровотоку в м'язах скелету, таких як симетрична гангрена (хвороба Рейно) та перемінна кульгавість (синдром Шарко).

Крім того, сполуки цього винаходу застосовують для лікування хронічних захворювань дихальних шляхів, включаючи астму, а також для лікування нестабільності роботи м'язів, вторинних явищ розладів відтоку сечі з сечового міхура і, таким чином, для цілеспрямованого виведення ниркових каменів по сечоводу. Відкривачі калієвих каналів також здатні розслаблювати гладенькі м'язи сечового міхура, через що сполуки цього винаходу застосовують для лікування неутримування сечі.

Сполуки винаходу також застосовують для лікування хворобливих станів організму, пов'язаних з розладами в роботі шлунково-кишкового тракту, такими як синдром подразненої товстої кишки (або слизистий коліт). До того ж ці сполуки застосовують для лікування передчасних родів і дисменореї.

У додаток до цього відкривачі калієвих каналів стимулюють ріст волосся, отже сполуки цього винаходу застосовують для лікування плішності.

Для лікування таких захворювань, як гіперплазія панкреатичних островців та інсуліноми, коли гіперсекреція інсуліну викликає тяжку форму гіпоглікемії, сполуки цього винаходу застосовують для зменшення секреції інсуліну. При ожирінні гіперінсулінемія та резистентність до інсуліну трапляються дуже часто. Такий стан організму призводить до розвитку інсулін-незалежного діабету мелітуса (NIDDM). Існують передумови для того, щоб відкривачі калієвих каналів і, таким чином, сполуки цього винаходу застосовувати для

інгібування гіперінсулінемії і, таким чином, для запобігання діабету та для боротьби з ожирінням. Для лікування гіперінсулінемії відкритої форми NIDDM за допомогою відкривачів калієвих каналів і, таким чином, сполук цього винаходу, велике значення має відновлення чутливості до глюкози та нормальної секреції інсуліну.

В ранній стадії розвитку інсулін-залежного діабету (IDDM) або в преддіабетних стадіях відкривачі калієвих каналів і, таким чином, сполуки цього винаходу застосовують для стимулювання бета-клітинної паузи, що дозволяє запобігти прогресуванню захворювання аутоімунної системи.

Сполуки цього винаходу, які діють як блокатори K_{ATP} -каналів, застосовують для лікування NIDDM.

В оптимальному варіанті сполуки цього винаходу застосовують для лікування або профілактики захворювань ендокринної системи, таких як гіперінсулінемія і діабет.

Таким чином, в іншому аспекті винахід стосується сполуки загальної формули I або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для використання як терапевтично прийнятної речовини, оптимальної для використання як терапевтично прийнятної речовини для лікування гіперінсулінемії, а також для лікування або профілактики діабету.

Крім того, передбачається також застосування винайдених сполук формули I як препаратів, придатних для лікування гіперінсулінемії, а також для лікування та профілактики діабету.

В ще одному аспекті винахід стосується способів приготування згаданих вище сполук. До цих способів належать:

а) реакція сполуки формули II:



в якій A, B, D, R^1 та R^4 є такими, як описано вище, і Z являє собою відщеплювану групу, наприклад алкокси, алкілтію, галоген, переважно хлоро, бромо, йодо, триметиламіно або метилсульфоніл, зі сполукою формули III:



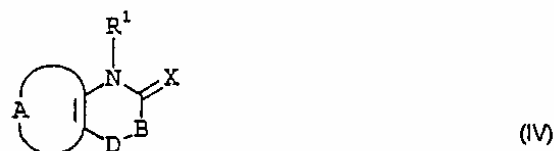
в якій R^2 і R^3 є такими, як описано вище, для утворення сполуки загальної формули I за допомогою процедур, описаних, наприклад, Т. год. Cronon et al., J. Med. Chem. I, 136 (1968); L Raff a et al. Farmaco Ed. Sci. 2R, 411 (1974); B. Pirotte et al, J. Med. Chem.M, 3211 (1993). Інший спосіб передбачає:

б) реакцію сполуки формули IV:



в якій R^1 являє собою водень, і A, B, D та X є такими, як описано вище, або B являє прийнятною сіллю в присутності P_2O_5 висококиплячого третинного аміну або його прийнятної солі за допомогою процедури, описаної у Jensen K.G. and Pedersen E.B., Спет. Scr., 20, 248-250 (1988), і Andersen L, Nielsen F.E. and Pedersen E.B., Chem. Scr., 2R, 45-49 (1989), для утворення сполуки загальної формули I.

в) реакцію сполуки формули IV:

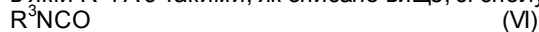


в якій R^1 являє собою водень, і A, B, D та X є такими, як описано вище, або B являє собою NH, і R^1 , A, D та X є такими, як описано вище, зі сполукою формули III або її прийнятною сіллю в присутності тетрахлориду титану і розчинника, з яким вона може утворювати комплекс, наприклад тетрагідрофурану або суміші толуолу та анізолу, згідно зі способами, описаними у R.I. Fryer, J.V. Barley, r.F. Field, W. Zaily та L.H. Stembach, J.Org.Chem. 3A, 1143-1145 (1969); J.B. Press et al., J.Med.Chem. 22, 725-731 (1979); або г. Roma et al. Eur.J.Med.Chem, 26., 489-496 (1991), для утворення сполуки загальної формули I.

г) реакцію сполуки формули V

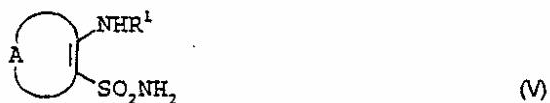


в якій R^1 і A є такими, як описано вище, зі сполукою формули VI

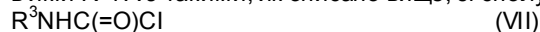


в якій R^3 є таким, як описано вище у тексті, за допомогою способу, описаного у Chem J.W. et al., J. Heterocycl. Chem., 21, 1909-1915 (1990), для утворення сполуки загальної формули I, де D являє собою SO_2 , B являє собою $>NR^5$, R^2 являє собою H , і R^4 та R^5 разом утворюють зв'язок.

д) реакцію сполуки формули V



в якій R^1 і A є такими, як описано вище, зі сполукою формули VII



в якій R^1 є таким, як описано вище у тексті, за допомогою способу, описаного у Chern J.W. et al., J. Heterocycl. Chem., 22, 1909-1915 (1990), для утворення сполуки загальної формули I, де D являє собою SO_2 , B є $>NR^5$, R^2 являє собою H , і R^4 та R^5 разом утворюють зв'язок.

е) реакцію сполуки формули V

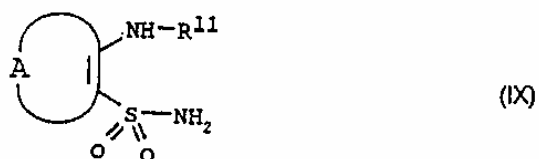


в якій R^1 і A є такими, як описано вище, зі сполукою формули VIII



де Y являє собою NH або S , або її прийнятною сіллю, за допомогою процедур, описаних у Kotovskaya S.K. et al., Khim.-Fam. Zh., 13, 54-57 (russ.) (1979) і Topliss J.G. et al., J. Org. Chem., 28., 2313 (1963), для утворення сполуки загальної формули I, де D являє собою SO_2 , B є $>NR^5$, R^4 та R^5 разом утворюють зв'язок, і R^2 і R^3 являють собою H ;

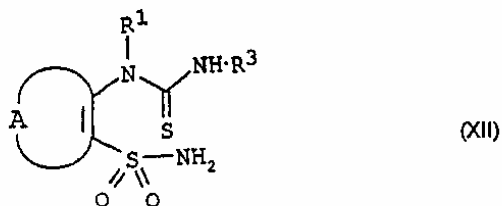
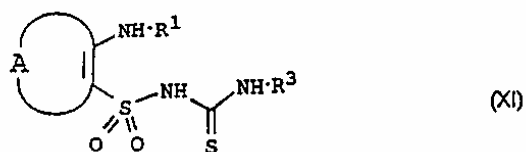
є) реакцію в присутності основи сполуки формули IX:

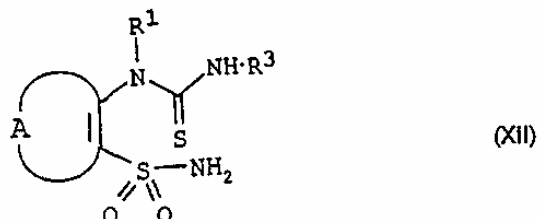
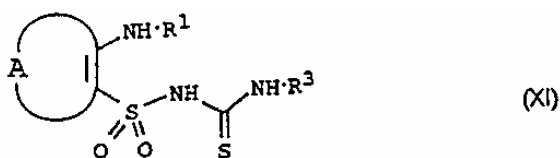


або її прийнятної солі, в якій R^{11} являє собою R^1 або $EtOC(=O)$, де R^1 і A є такими, як описано вище, зі сполукою формули X

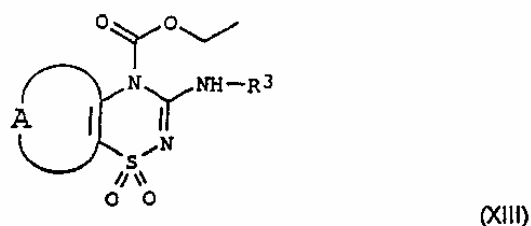


в якій R^3 є таким, як описано вище у тексті, для утворення адукту, який може мати будь-яку з двох структур XI чи XII або бути сумішшю двох сполук

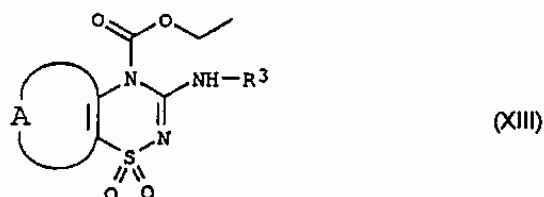




кожна з яких за допомогою замикання циклу, наприклад, шляхом обробки фосгеном у прийнятному розчиннику, утворюють сполуку загальної формули I, якщо R^{11} являє собою R^1 , де $D \in S(=O)_2$, $B \in >NR^5$, R^2 являє собою H, і R^4 і R^5 разом утворюють зв'язок, і сполуки загальної формули XIII, якщо R^{11} є $EtOC(=O)$;



ж) гідролізу і наступного декарбоксилювання сполуки загальної формули XIII



для утворення сполуки загальної структури I, де D являє собою $S(=O)_2$, $B \in >NR^5$, R^1 та R^2 являють собою H, і R^4 та R^5 разом утворюють зв'язок, наприклад, шляхом нагрівання вихідної сполуки у водному розчині основи.

Вихідними матеріалами є будь-які відомі сполуки або сполуки, які приготують за аналогією з приготуванням відомих сполук або за аналогією з відомими способами,

описаними, наприклад, у Huang B.S., et al., J. Med. Chem., 22, 575-7 (1980), Ofitserov V. 1. et al., Khim. reterotsiki. Soedin., 1119-22 (russ.) (1976), Topliss J. r., U.S. 3,641,017 (1972), Kotovskaya S. K. et al., Khim.-Farm. Zh., 13, 54-57 (russ.) (1979), Meyer R. F., J. Heterocycl. Chem., 6, 407-408 (1969) and Hattori M., Yoneda M., M.. Bull. Chem. Soc. Jap., 43., 1890-1 (1973), Williams T.R. and Cram D.J., J. Org. Chem., 38, 20-26 (1973), Bames A.C., Kennewell P.D. and Taylor J.B., J. Chem. Soc. Chem. Com. typ., 1973, 776-777, Stoss and Satzinger, Chem. Ber., 109, 2097 (1976), Kresze r., Hatjissak A., Phosphorus Sulfur, 29, 41-47 (1987), Dillard R.D., Yen T.T., Stark P., Pavey D.E., J. Med. Chem., 23, 717-722 (1980).

Властивість сполук взаємодіяти з калієвими каналами визначають різними способами. Коли застосовують методику фіксації траєкторії (Hamill O.P., Marly A., Nefer E., Sakman B. and Sigworth F.J., Plugers Arch., 391, 85-100 (1981), тоді реєструють іонний потік через одинарний канал клітини.

Активність сполук як відкривачів калієвих каналів також вимірюють як величину релаксації кільцеподібних зразків аорти щурів за такої процедури:

Зріз грудної аорти щура між дугою аорти та діафрагмою вибирають назовні і приготують для дослідів у вигляді кільцеподібних зразків, як це описано у Taylor P.D. et al, Brit J. Pharmacol, 111, 42-48 (1994).

Через 45хв періоду врівноважування після прикладання розтягувального зусилля тягарем в 2г зразки стискалися до 80% максимальної величини за допомогою необхідної концентрації фенілефрину. Коли крива тестування після застосування фенілефрину досягала плато, до тестувальної ванни в малих об'ємах кумулятивно додавали потенційні судинорозширюючі агенти, з використанням напівмолярних інкрементів з інтервалами у 2хв. Величину релаксації виражали у відсотках величини стиснення. Ефективність сполуки виражали у вигляді концентрації, необхідної створення 50%-ої релаксації тестованої тканини.

Релаксація тканини кільцеподібних зразків аорти щурів

Сполука №	мікро MEC_{50}
1	1,2
2	15
16	6,1

В бета-клітинах тканини підшлункової залози відкриття K_{ATP} -каналів визначають шляхом вимірювання послідовних змін концентрації цитоплазматичного вільного катіону Ca^{2+} за способом, запропонованим Arkhamer P. et al., J. Biol. Chem., 262, 5448-5454 (1987).

Відтік $^{86}Rb^{+}$ з лінії β -клітин

Клітинну лінію RIN 5F вирощували в RPMI 1640 з використанням Glutamax I, з додаванням 10%-ої сироватки ембріону BPX (від GibcoBRL, Шотландія, Великобританія), і зберігали в шкільній атмосфері з вмістом 5% $CO_2/95\%$ повітря при температурі $37^{\circ}C$. Клітини розділяли за допомогою розчину трипсин/етилендіамінтетраоцтова кислота (від GibcoBRL, Шотландія, Великобританія), повторно суспендували у середовищі, додавали $1mCi/ml$ $^{86}Rb^{+}$ і знову поміщали в мікротитрувальні планшети (96 комірок, 3596, стерильний, від Costar Corporation, штат Міннесота, США) при густині 50000 клітин/лунку в 100мл/лунку і вирощували 24 години перед тестуванням.

Планшети 4 рази промивали за допомогою буферного розчину Рінгера ($150mM NaCl$, $10mM$ гепесу, $3,0mM KCl$, $1,0mM CaCl_2$, $20mM$ сахарози, $pH7,1$). Додавали вісімдесятмл буферного розчину Рінгера і 1мл контрольної або тестової сполуки, розчиненої в диметилсульфоксиді. Після інкубації протягом 1 год при кімнатній температурі під кришкою 50мл поверхневого шару переносили до планшетів PicoPlates (Packard Instrument Company, Коннектикут, США), і додавали 100мл MicroSC1-6-nt40 (Packard Instrument Company, Коннектикут, США). Планшетний підрахунок проводили за допомогою TopCount (Packard Instrument Company, Коннектикут, США) з розрахунку 1 хв/лунку за пооптимально ^{32}P Розрахунок EC_{50} та E_{max} виконували за допомогою SlideWrite (Advanced Graphics Software, Inc., Каліфорнія, США), з використанням логістичної кривої з чотирма параметрами: $y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d$, де a =активність, що її оцінювали при нульовій концентрації, b =коефіцієнт нахилу кривої, c =концентрація в середній частині кривої і, d =активність, яку оцінювали при невизначеній концентрації. $EC_{50}=c$ і $E_{max}=d$, де крива має перегиб при невизначених концентраціях.

Сполука №	мікро M EC_{50}
1	1,2
2	15
16	6,1

Сполуки цього винаходу є ефективними в широкому діапазоні дозування. В цілому задовільні результати одержували при дозах від близько 0,05 до близько 1000мг, в оптимальному варіанті від близько 0,1 до близько 500мг на добу. Найкращий діапазон дозування становить від близько 5мг до близько 200мг на добу. Точне дозування залежить від режиму введення, форми, в якій сполуку вводять, стану здоров'я об'єкта лікування та його ваги, а також кваліфікації та досвіду лікаря або ветеринара.

Шляхом введення є будь-який шлях, через який можна ефективно транспортувати активну сполуку, призначену для впливу на необхідну чи бажану ділянку, такими шляхами можуть бути оральний чи парентеральний, наприклад ректальний, трансдермальний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий або інтраназальний, при цьому перевагу віддають введенню оральним шляхом.

Стандартні композиції включають сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі, зв'язані з фармацевтично прийнятним наповнювачем, який може являти собою носій або розріджувач, або бути розбавленим в розріджувачі, або бути поміщеним разом з носієм у капсулу, касету, паперову упаковку чи інший контейнер. Під час приготування композицій використовують стандартні технології для приготування фармацевтичних композицій. Наприклад, активну сполуку зазвичай змішують з носієм, або розбавляють носієм, або поміщають у носій, який може бути у формі ампули, касети, паперової упаковки чи іншого контейнера. Коли носій служить розріджувачем, він може бути твердою речовиною, напівтвердою або рідкою речовиною, що функціонує як транспортний агент, наповнювач або середовище для активної сполуки. Активну сполуку виготовляють у вигляді гранулярного твердого контейнера, наприклад у вигляді касети. Прикладами прийнятних носіїв є вода, сольові розчини, спирти, поліетиленгліколи, полігідроксиетоксилована касторова олія, желатин, лактоза, амілоза, стеарат магнію, тальк, кремнієва кислота, моногліцеридів і дигліцеридів жирних кислот, пентаеритритолові естери жирних кислот, гідроксиметилцелюлоза і полівінілпіролідон. Препарати можуть також містити зволожувальні агенти, емульгатори та суспендувальні агенти, консерванти, підсолоджуючі речовини або смакові добавки. Препарати цього винаходу приготують таким чином, щоб забезпечити швидке, тривалої дії чи з заданою затримкою в часі вивільнювання активного інгредієнту після введення пацієнтові, за допомогою процедур, добре відомих в цій галузі.

Фармацевтичні препарати стерилізують або змішують, при необхідності, з допоміжними агентами, емульгаторами, сіллю, для одержання осмотичного тиску, буферними розчинами і/або забарвлювачами тощо, які не відзначаються хімічною агресивністю до активних сполук.

Для парентерального введення, зокрема, придатними є ін'єкційні розчини і суспензії, в оптимальному варіанті - водні розчини з активною сполукою, розчиненою в полігідроксилованій касторовій олії.

Зокрема, прийнятними для орального введення є таблетки, драже або капсули, що містять тальк і/або вуглеводневий носій чи зв'язувач тощо. До прийнятних носіїв для таблеток, драже чи капсул належать лактоза, зерновий крохмаль і/або картопляний крохмаль. Для підсолоджування ліків застосовують сироп або еліксир.

Стандартна таблетка, придатна для застосування згідно із запропонованим способом, приготують за допомогою традиційної технології, містить:

Активна сполука	5,0мг
Лактоза	67,8мг фарм. євр. од.
Avicel®	31,4мг
Amberlite®	1,0мг
Стеарат магнію	0,25мг фарм. євр. од.

Завдяки високій мірі їхньої активності, сполуки цього винаходу вводять в організм тварини, яка потребує такого лікування, профілактики, видалення хворих клітин, послаблення страждань або наслідків згаданих вище хвороб і, зокрема, хвороб ендокринної системи, наприклад гіперінсулінемії і діабету. До таких тварин

належать як свійські тварини, наприклад, кімнатні тварини-улюбленці, а також несвійські тварини, тобто ті, що живуть у дикій природі. В оптимальному варіанті тварина може бути ссавцем, зокрема, людиною.

Приклади

Спосіб приготування сполук формули I та препаратів, що містять ці сполуки, показано далі на наступних прикладах, які, однак, не обмежують об'єму цього винаходу.

Приклад 1

1,1-діоксид 6-Хлоро-3-(1,2-диметилпропіл)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

А

а) Етил 5-Хлоро-2-сульфамойлтіоФен-3-карбоксилат

Розчин 2-(N-трет-бутилсульфамойл)-5-хлоротіоФен-3-карбонової кислоти (60,0г; 0,201моль), приготовленої за допомогою процедури, описаної у B. Unterhalt i S. Moghaddam, Pharmazie 49,115-117 (1994), в 700мл абс. Етанолу, насиченого хлоридом водню, нагрівали при перемішуванні до температури зворотного охолодження протягом 17год. Охолоджений розчин випаровували до сухості і залишок очищали за допомогою перетирання з водою і висушували для одержання 52,3г (96%) головної сполуки;

¹H-NMR (DMSO [диметилсульфоксид]-d₆): δ 1,31 (t, J=7Гц, 3H, CH₃), 4,32 (q, J=7Гц, 2H, CH₂), 7,55 (s, 1H), 7,77 (br. s, 2H, NH₂).

б) 5-Хлоро-2-сульфамойлтіоФен-3-карбогідрозид

Етил 5-Хлоро-2-сульфамойлтіоФен-3-карбоксилат (50,0г; 0,185моль) одноразово додавали до 98%-го гідрату гідрозину (50мл) з перемішуванням при температурі оточуючого середовища. Реакція слабо екзотермічна. Розчин перемішували протягом 90хв і концентрували. Залишок кристалізували за допомогою перетирання 250мл води і рН суміші регулювали до значення 2-3 концентрованою соляною кислотою і перемішували протягом 30хв при 0°C. Продукт виділяли шляхом фільтрування, промивали водою і висушували для одержання 42,4г (89%) головної сполуки;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4,7 (br. s, 2H, МГц), 7,49 (s, 1H), 7,71 (br. s, 2H, NH₂), 9,94 (br. s, 1H, NH).

в) 5-Хлоро-2-сульфамойл-3-теніол азид

Розчин нітриту натрію (3,0г; 43,4ммоль) в 20мл води по краплинах додавали при перемішуванні при 0°C до розчину 5-Хлоро-2-сульфамойлтіоФен-3-карбогідрозиду (10,0г; 39,1ммоль) в 80мл 1М соляної кислоти, і суміш перемішували протягом 15хв. Осад виділяли шляхом фільтрування, промивали водою і висушували для одержання 9,93г (96%) головної сполуки:

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,55 (s, 1H), 7,97 (br. s, 2H, NH₂).

г) 1,1-діоксид 6-Хлоро-2,3-дигідро-3-оксо-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

5-Хлоро-2-сульфамойл-3-теніол азид (7,0г; 26,2ммоль) порціями додавали до 50мл доведеного до температури зворотного охолодження сухого толуолу впродовж 10хв. Суміш перемішували протягом 5хв і охолоджували на льоді. Осад виділяли шляхом фільтрування, промивали толуолом і висушували для одержання 5,90г (94%) головної сполуки: т.п. 245-248°C декомп.;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6,93 (s, 1H), 11,98 (s, 1H, NH).

д) 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-(1,2-диметилпропіл)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

Пентоксид фосфору (2,84г; 20ммоль), N,N-диметилциклогексиламін (5мл, 33ммоль) і 1,2-диметилпропіламін гідрохлорид (2,47г; 20ммоль) обережно змішували в трьохгорловинній колбі, оснащений механічною мішалкою і конденсатором із суцільною трубкою. Суміш нагрівали на масляній бані при 200°C до одержання однорідної маси. Після цього додавали 1,1-діоксид 6-Хлоро-2,3-дигідро-3-оксо-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину (1,2г; 5ммоль), і суміш перемішували при 240°C протягом 45хв. Суміші давали охолонути до близько 100°C, додавали 150мл води і перемішування продовжували при температурі оточуючого середовища протягом приблизно 1 год. Гідролізовану суміш профільтровували, осад темного кольору промивали водою і розчиняли в киплячому етанолі, обробляли на вугіллі, фільтрували та остаточно випаровували до сухості. Після проведення хроматографії (етилацетат/силікагель) одержували 105мг (7%) очищеної головної сполуки: т.п. 216-218°C:

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,90 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 1,08 (d, 3H, NCHCH₃), 1,75 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3,65 (m, 1H, NHCH), 7,11 (br. s, 2H, 5-H + NH), 10,68 (s, 1H, NH): МС m/e: 307/309 (M⁺).

Як варіант, 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-(1,2-диметилпропіл)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазинЕ приготують за допомогою такої процедури

В.

а) 1,1-діоксид 3,6-Дихлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

Суспензію 1,1-діоксиду 6-Хлоро-2,3-дигідро-3-оксо-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину (10,75г, 0,045моль) в оксихлориді фосфору (100мл) охолоджували на льоді, і сухий піридин (7,3мл, 0,09 моль) по краплинах додавали в такій кількості, щоб температура не перебільшувала 10°C. Суміш після цього нагрівали при 95°-100°C протягом 16 год і охолоджували до кімнатної температури. Осад жовтого кольору видаляли шляхом фільтрування, і фільтрат концентрували в вакуумі. До залишку додавали 200г льоду і одержану суміш перемішували протягом 1 год та фільтрували. Виділену тверду речовину розчиняли в насиченому водному розчині гідрокарбонату натрію (100мл) та фільтрували з видаленням невеликої кількості осаду. Після обробки обезбарвлюючим вугіллем рН фільтрату доводили до 2 за допомогою 4М соляної кислоти, і утворений осад профільтровували, промивали водою і висушували для одержання 5,55г (48%) головної сполуки: т.п. >240°C декомп.

б) 6-Хлоро-3-(1,2-диметилпропіл)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазин 1,1-діоксид

Розчин 1,1-діоксиду 3,6-дихлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину (0,5г, 1,94ммоль) в 1,2-диметилпропіламіні (5мл) перемішували протягом 48 год при 100°C в герметичній колбі. Охолоджену суміш концентрували в вакуумі, залишок перемішували з водою (20мл) і далі рН суміші доводили до 2 за допомогою додавання 4М соляної кислоти. Утворений вихідний смолистий продукт кристалізували шляхом перемішування суміші впродовж близько 2 год при 0°C. Осад виділяли шляхом фільтрування, промивали водою і рекристалізували з етилацетату/метанолу, після чого висушували в вакуумі при 60°C протягом доби зодержанням 0,43г (72%)

очищеної головної сполуки.

Приклад 2

1,1-діоксид 6-Хлоро-3-етиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

Пентоксид фосфору (2,84г, 20ммоль), N,N-диметилциклогексиламін (3мл, 20ммоль) і етиламін гідрохлорид (1,63г, 20ммоль) обережно змішували і нагрівали при перемішуванні на масляній бані при 180°C протягом 20хв. До однорідної маси додавали 1,1-діоксид 6-Хлоро-2,3-дигідро-3-оксо-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину (1,2г, 5ммоль) і суміш перемішували при 180°C протягом 5 год. Після охолодження до 100°C додавали воду (150мл) і суміш перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Після цього суміш екстрагували етилацетатом (3x100мл). Органічну фазу промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, висушували і випаровували до сухості. Залишок рекристалізували етилацетатом/метанолом з одержанням 282мг (21%) очищеної головної сполуки; т.п. 271-274°C:

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,11 (t, 3H, CH₃), 3,22 (m, 2H, CH₂), 7,04 (s, 1H, 5-H), 7,3 (br. s, 1H, NH), 11,1 (br. s, 1H, NH); MS m/e: 265/267 (M⁺), (C₇H₈N₃ClO₂S₂) розрах. С 31,64 Н 3,03 N 15,81, виявл. С 31,57 Н 3,12 N 15,63.

Приклад 3

6-Хлоро-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазин 1,1-діоксид

А.

Головну сполуку приготувляли за допомогою такої самої процедури, як у прикладі 2, за винятком того, що гідрохлорид ізопропіламіну (1,91г, 20ммоль) використовували як первинний амін. Вихід: 150мг (11%); т.п. 281-283°C (етилацетат), ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,15 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 3,88 (m, 1H, CH), 7,08 (s, 1H, 5-H), 7,20 (br. d, 1H, -NH), 10,74 (br. s, 1H, NH); MS m/e: 279/281 (M⁺), (C₈H₁₀N₃ClAS₂) розрах. С 34,35 Н 3,60 N 15,02, виявл. С 34,37 Н 3,70 N 14,95.

Як варіант, 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину приготувляють за допомогою наступної процедури

Б.

а) Грег-бутиламід 3-Аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонової кислоти:

Розчин 38,1г (0,15ммоль) трет-бутиламіду 5-хлоротіофен-2-сульфонової кислоти в 300мл сухого тетрагідрофурану охолоджували до -70°C, і додавали n-BuLi (190мл, 1,6М в гексані), зберігаючи температуру < -65°C. Після додавання суміші давали нагрітися до -20°C і перемішували при цій температурі впродовж 30хв. Додавали розчин p-толуолсульфонілазиду (34г, 0,17ммоль) в 100мл сухого тетрагідрофурану, зберігаючи температуру -20°C, і охолоджуючу ванну забирали геть. Після доведення суміші до кімнатної температури додавали воду (100мл). Органічну фазу виділяли, і водну фазу екстрагували толуолом (2x50мл). До об'єднаних органічних фаз додавали бромід гексадецилтрибутилфосфонію (7,62г, 15ммоль) і далі по краплинах при перемішуванні додавали розчин борогідриду натрію (6,58г, 0,174ммоль) в 20мл води та охолоджували до кімнатної температури. Суміш перемішували протягом доби при кімнатній температурі! додавали воду (100мл). Органічну фазу виділяли, промивали водою (2x100мл), висушували і випаровували до сухості. Маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті (150мл) і промивали 1N гідроксидом натрію (6x100мл). Органічну фазу висушували за допомогою сульфату натрію і випаровували для одержання на виході (40,6 г) неочищеної головної сполуки у вигляді маслянистої речовини, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

б) Гідрохлорид 3-Аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонаміду

Грег-бутиламід 3-Аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонової кислоти (40,4г), нагрівали при перемішуванні при 50°C-60°C в 200мл конц. соляної кислоти протягом 2,5 год. Неочищений продукт виділяли з охолодженої суміші шляхом фільтрування, висушували та очищали за допомогою перетирання 60мл ефіру для одержання 17,8г (48%) головної сполуки.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6,64 (s, 1H), 6,84 (дуже сол., 5H).

В) N-(3-Аміно-5-хлоро-2-тієнілсульфоніл)-N'-ізопропілтіосечовина

Грет-бутоксид калію (0,49г, 4,4ммоль) додавали до розчину гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонаміду (0,5г, 2,0ммоль) в сухому N,N-диметилформаміді (5мл) при перемішуванні на льодяній ванні. Через 5хв опісля до одержаної суспензії по краплинах додавали ізопропіл ізотіоціанат (0,26мл, 2,4ммоль) і суміш перемішували протягом 30хв при 0°C. Охолоджувальну ванну забирали і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 30хв. Розчинник випаровували при температурі <50°C, залишок розводили в 25мл води, обробляли обезбарвлюючим вугіллям та фільтрували. Шляхом підкислювання фільтрату оцтовою кислотою до pH3-4 і подальшого фільтрування одержували 0,50г (80%) головної сполуки, т.п. 142,0-142,5°C декомп.,

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,12 (d, 6H), 4,25 (m, 1H), 6,48 (brs, 2H), 6,65 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 11,2 (brs, 1H).

г) 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

До розчину N-(3-аміно-5-Хлоро-2-тієнілсульфоніл)-N'-ізопропілтіосечовини (0,63г, 2,0ммоль) по краплинах додавали фосген (1,14мл, 20% в толуолі) і сухий триетиламін (0,56мл, 4,0ммоль) в сухому тетрагідрофурані (10мл) при перемішуванні і при 0°C. Суміш перемішували протягом 1 год при 0°C і випаровували до сухості. Залишок перетирали з водою, і осад виділяли шляхом фільтрування, промивали водою і висушували з одержанням 0,52г (93%) головної сполуки.

Як варіант, 1,1-діоксид 6-хлоро-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину приготувляють за допомогою наступної процедури.

В.

Розчин 1,1-діоксиду 3,6-дихлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину (1,5г, 5,83ммоль) в ізопропіламіні (10мл) перемішували в тефлоновій колбі (автоклаві) високого тиску з нержавіючої сталі при 100°C протягом 24 год. Надлишковий амін випаровували, залишок розмішували у воді (25мл), після чого додавали 4М соляної кислоти до pH2. Суміш перемішували на льоді впродовж близько 1 год з одержанням 0,99г (61%) головної сполуки у вигляді кристалічного продукту.

Приклад 4

- 1,1-діоксид(R)-6-Хлоро-3-(1-фенілетіл)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонамід у L-α-метилбензил ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. 195-204°C (етилацетат),
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,46 (d, 3H), 4,95 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2-7,45 (m, 5H), 7,78 (br. s, 1H), 10,85 (s, 1H).
- Приклад 5
3-Апіламіно-6-хлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазин 1,1-діоксид
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонамід і аліл ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. 217-221°C;
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3,83 (деформов. t, 2H), 5,08-5,27 (m, 2H), 5,75-5,99 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,49 (br. t, 1H), 11,1 (s, 1H).
- Приклад 6
1,1-діоксид 6-Хлоро-3-циклопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонамід і циклопропіл ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. 272-273°C;
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,55 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,88 (br. s, 1H), 10,95 (br. s, 1H).
- Приклад 7
1,1-діоксид 6-Хлоро-3-гексиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонамід та η-гексил ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. 207-209°C;
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,87 (деформов. t, 3H), 1,28 (m, 6H), 1,51 (m, 2H), 3,17 (q, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,30 (br. s, 1H), 11,01 (s, 1H).
- Приклад 8
1,1-діоксид 6-Хлоро-3-тетрадециламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофену-2-сульфонамід та n-тетрадецил ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. 157-158°C;
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,85 (деформов. t, 3H), 1,25 (m, 22H), 1,50 (m, 2H), 3,19 (q, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,26 (br. s, 1H), 10,95 (br. s, 1H).
- Приклад 9
1,1-діоксид 6-Хлоро-3-метиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонамід та метил ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. >190°C декомп.;
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2,75 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,25 (br, 1H), 11,3 (brs, 1H).
- Приклад 10
1,1-діпкгид 3-Бензиламіно-6-хлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонамід та бензил ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. 223-226°C;
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4,42 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,78 (brt, 1H), 11,22 (brs, 1H).
- Приклад 11
6-Хлоро-3-октиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазин 1,1-діоксид
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонамід та n-октил ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. >190°C декомп.;
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,85 (t, 3H), 1,28 (m, 10H), 1,50 (m, 2H), 3,18 (q, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,25 (br. s, 1H), 10,2 (br.s, 1H).
- Приклад 12
1,1-діоксид 6-Хлоро-3-ізобутиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-Хлоротіофен-2-сульфонамід та ізобутил ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. 262-264°C;
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,90 (d, 6H), 2,85 (m, 1H), 3,02 (t, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,3 (br. s, 1H), 10,9 (br. s, 1H).
- Приклад 13
6-Хлоро-3-(4-фенілбутил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазин 1,1-діоксид
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонамід та 4-фенілбутил ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. 201-205°C;
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,55 (m, 4H), 2,6 (t, 2H), 3,2 (q, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 6H), 10,94 (br. s, 1H).
- Приклад 14
1,1-діоксид 6-Хлоро-3-(1,5-диметилгексил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину
Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонамід та 1,5-диметилгексил ізотіоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г: т.п. 197-199°C (етилацетат);
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,85 (d, 6H), 1,12 (d, 3H), 1,1-1,6 (m, 7H), 3,77 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,12 (br. s, 1H), 10,72 (br.s, 1H).
- Приклад 15 1,1-діоксид 6-Хлоро-3-пропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину
Головну сполуку приготувляли з 1,1-діоксиду 3,6-дихлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину та n-пропіламіну за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 1Вб, за винятком того, що суміш перемішували протягом 16 год при 60°C: т.п. 258-261°C (етилацетат);
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,89 (t, 3H), 1,52 (сект, 2H), 3,15 (q, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,29 (br. s, 1H), 10,95 (br. s, 1H).
- Приклад 16
1,1-діоксид (R)-6-Хлоро-3-(2-гідрокси-1-метилетиламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину
Головну сполуку приготувляли з 1,1-діоксиду 3,6-дихлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину та (R)-(-)-2-аміно-1-пропанолу за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 1Вб: т.п. 203-204°C (вода);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,11 (d, 3H), 3,4 (d, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,95 (br. s, 1H), 7,05 (br. s, 1H), 7,09 (s, 1H), 10,8 (br. s, 1H).

Приклад 17

1,1-діоксид (3)-6-Хлоро-3-(2-гідрокси-1-метилетил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

Головну сполуку приготувляли з 1,1-діоксиду 3,6-дихлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину та L-аланінолу за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 1Вб; т.п. 204-206°C (вода);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,11 (d, 3H), 3,4 (d, 2H), 3,78 (m, 1H), 4,95 (br. s, 1H), 7,05 (br. s, 1H), 7,09 (s, 1H), 10,8 (br. s, 1H).

Приклад 18

1,1-діоксид (R)-3-втор-Бутиламіно-6-хлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

Головну сполуку приготувляли з 1,1-діоксиду 3,6-дихлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину та (R)-(-)-втор-бутиламіну за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 1Вб; т.п. 215-220°C (вода);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,88 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,48 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,14 (br. s, 1H), 10,75 (br. s, 1H).

Приклад 19

1,1-діоксид 3-Бутиламіно-6-хлоро-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

Головну сполуку приготувляли з гідрохлориду 3-аміно-5-хлоротіофен-2-сульфонаміду та n-бутиламіноізоціанату за допомогою процедури, аналогічної описаній у прикладі 3Вв-г; т.п. 218-219°C;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,90 (t, 3H), 1,35 (сект, 2H), 1,50 (квіт., 2H), 3,18 (q, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,25 (br. s, 1H), 10,95 (br.s, 1H).

Приклад 20

1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-7-метил-4,7-дигідро-піразоло[4,3-е][1,2,4]тіадіазину

а) 1-Метил-5-сульфамойлпіразол-4-карбогідрозид

Етил 1-метил-5-сульфамойлпіразол-4-карбоксилат (1,0г), приготовлений згідно з Belletín and Festal, J.Heterocycl.Chem. 1984, 21, 1017, перемішували з 1мл моногідрату гідрозину при кімнатній температурі протягом 3 год і після цього випаровували до сухості. Залишок розводили в 5мл води і екстрагували за допомогою 25мл дихлорметану. Фазу водного розчину випаровували для одержання 0,85г (90%) головної сполуки у вигляді маслянистої речовини з повільною кристалізацією. Перетирання з 5мл суміші (2:1) метанолу та етилацетату дало на виході очищений продукт; т.п. 172-173°C.

б) 1-Метил-4-(азидокарбоніл)піразол-5-сульфонамід

Розчин нітриту натрію (0,19г) в 5мл води по краплинах додавали до перемішаного розчину 1-метил-5-сульфамойлпіразол-4-карбогідрозиду (0,55г) в 8мл 1М соляної кислоти при 0°C. Одержану суміш перемішували протягом 15хв і після цього фільтрували. Відфільтрований осад промивали водою і висушували в вакуумі для одержання 0,29г (47%) головної сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини. Продукт за допомогою тонкошарової хроматографії (етилацетат) був очищений, після чого його використовували безпосередньо на наступній стадії.

в) 1-Метил-4-(етоксикарбоніламіно)піразол-5-сульфонамід

1-Метил-4-(азидокарбоніл)піразол-5-сульфонамід (0,29г) додавали впродовж 5хв до 10мл абс. етанолу при температурі зворотного охолодження. Одержаний розчин витримували при температурі зворотного охолодження впродовж 15хв, після чого випаровували з одержанням 0,33г головної сполуки у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору з вмістом невеликої кількості залишкового етанолу. Продукт використовували без очищення на наступній стадії.

г) N-(4-Етоксикарбоніламіно-1-метил-5-піразолсульфоніл)-N'-ізопропілтіосечовина

Суміш 1-метил-4-(етоксикарбоніламіно)піразол-5-сульфонаміду (0,42г), карбонату калію (0,34г) та ізопропіл ізоціанату (280мкл) в 10мл сухого ацетону нагрівали при 55°C протягом 18 год, після чого випаровували до сухості. Залишок розчиняли в 10мл води і рН доводили до 2 шляхом додавання по краплинах 4М соляної кислоти. Осад профільтровували, промивали в невеликому об'ємі води та висушували для одержання 0,38г (64%) головної сполуки; т.п. 141-144°C.

д) 1,1-діоксид 4-Етоксикарбоніл-3-ізопропіламіно-7-метил-4,7-дигідропіразоло[4,3-е][1,2,4]тіадіазину

До перемішаного розчину n-(4-етоксикарбоніламіно-1-метил-5-піразолсульфоніл)-N'-ізопропілтіосечовини (0,37 г) і триетиламіну (0,45мл) в 5мл сухого тетрагідрофурану (THF) при 0°C додавали 1,0мл 20%-го розчину фосгену в толуолі. Суміш перемішували при 0°C протягом 30хв, після чого випаровували до сухості. Залишок перетирали з 10мл води, відфільтровували, промивали на фільтрі водою та висушували для одержання 0,27г (82%) головної сполуки; т.п. 141-145°C.

е) 1,1-діоксид 3-Ізопропіламіно-7-метил-4,7-дигідро-піразоло[4,3-е][1,2,4]тіадіазину Суміш 7,7-діоксиду 4-етоксикарбоніл-5-ізопропіламіно-1-метил-1,4-дигідро-піразоло[4,3-е][1,2,4]тіадіазину (0,23г) і 2мл 2М водного розчину гідроксиду натрію нагрівали при температурі зворотного охолодження протягом 2 год. Після цього суміш охолоджували до кімнатної температури і рН доводили до 2 шляхом додавання по краплинах 4М соляної кислоти. Після перемішування протягом 15хв осад відфільтровували, промивали у невеликому об'ємі води та висушували для одержання 0,11г (61%) головної сполуки; т.п. 242-243°C;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ч.ч.м.) 10,25 (s, 1 H, NH), 7,42 (s, 1 H, 3-H), 7,21 (brd, 1 H, NH), 3,98 - 3-75 (m, 4 H, CH and n-CHa), 1,15 (d, 6 H, CH3).

Приклад 21

1,1-діоксид 3-Ізопропіл-6-метил-4Н-тіазоло[4,5-е]-1,2,4-тіадіазину

Головну сполуку приготувляли за допомогою такої самої процедури, як у прикладі 20, починаючи з етил 2-метил-5-сульфамойлтіазол-4-карбоксилату, який, у свою чергу, приготувляли згідно з Tamura et al. Chem.Pharm.Bull. 1971. 19. 119.

Приклад 22

1,1-діоксид 6-хлор-3-циклопентиламіно-4Н-тієно[2,3-е]-1,2,4-тіадіазину

Фосген (20 % у толуолі) по краплях додавали до розчину N-[5-хлор-3-(циклопентил-

тіокарбамоїл)сульфамойлтіофен-2-іл]ацетаміду та сухого триетиламіну у сухому тетрагідрофурани з перемішуванням при 0°C. Суміш перемішували протягом 1 год. при 0°C і випаровували до сухого стану. Залишок розтирали з 10мл води і осад відокремлювали шляхом фільтрації, промивали водою і остаточно деацетилювали шляхом перемішування у 2мл 2N гідроксиду натрію протягом 90хв при кімнатній температурі. Розчин підкислювали до pH2 за допомогою 4M соляної кислоти і осад відфільтровували і рекристалізували з етилацетату знебарвлювальним вугіллям для одержання названої сполуки; т. пл. 280-282°C; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,4-2,0 (m, 8H, (CH₂)₄), 3,96 (sext, 1H, CH), 7,23 (s, 1H, H-7), 7,62 (br, 1H, NH), 11,09 (s, 1H, NH); MS: m/e 305/307 (M⁺).

Приклад 23

1,1-діоксид (±)-3-екзо-біцикло[2,2,1]гепт-2-іламіно-6-хлор-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

Розчин 1,1-діоксиду 3,6-дихлор-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину в екзо-2-амінонорборнані перемішували протягом 20 год при 100°C у герметично закритій колбі. Суміш перемішували з водою (10мл) при 0°C з наступним доведенням до pH2 за допомогою 4M соляної кислоти. Продукт відокремлювали шляхом фільтрації, промивали водою і рекристалізували з етилацетату/метанолу для одержання 168мг (63 %) чистої названої сполуки; т. пл. 323-324°C dec; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,05-1,55 (m, 7H), 1,68-1,77 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,2 (brs, 1H), 10,5 (brs, 1H); MS: m/e 331/333(M⁺); (C₁₂H₁₄N₃ClO₂S₂) розрах. C 43,43 H 4,25 N 12,66, виявл. C 43,67 H 4,26 N 12,55.

Приклад 24

1,1-діоксид 6-хлор-3-(фуран-2-ілметил)аміно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

Фосген (20% у толуолі) по краплях додавали до розчину N-(3-аміно-5-хлор-2-тієнілсульфоніл)-N'-(фуран-2-ілметил)тіосечовини та сухого триетиламіну у сухому тетрагідрофурани з перемішуванням при 0°C. Суміш перемішували протягом 2 год при 0°C і випаровували до сухого стану. Продукт очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з дихлорметаном/метанолом (19:1), (вихід 11%); т. пл. 224-225°C; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 4,41 (d, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,75 (br t, 1H), 11,2 (br s, 1H); (C₁₀H₉N₃ClO₂S₂); розрах. C 37,80 H 2,54 N 13,22; виявл. C 37,87 H 2,51 N 13,10).

Приклад 25

1,1-діоксид 5,6-дибром-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину

Бром по краплях додавали до розчину 1,1-діоксиду 6-хлор-3-ізопропіламіно-4Н-тієно[3,2-е]-1,2,4-тіадіазину в оцтовій кислоті і суміш перемішували протягом 24 год при 100°C у герметично закритій колбі. Охолоджену суміш випаровували до сухого стану і залишок розтирали з водою для одержання твердої речовини, яку рекристалізували з етанолу/води (1:1). Маточний розчин з кристалізації випаровували до сухого стану і залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі з дихлорметаном/метанолом (95:5). Рекристалізація з етилацетату забезпечувала чисту названу сполуку; т. пл. 250-251°C; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,18 (d, 6H), 3,86 (m, 1H), 7,18 (br, 1H), 10,31 (s, 1H); MS: m/e 405/403/401 (M⁺); (C₈H₉N₃Br₂O₂S₂); розрах. C 23,84 H 2,25 N 10,42; виявл. C 24,14 H 2,18 N 10,25.