



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86574 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/5415

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 43/00

C07B 53/00

C07D 285/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФТОРОВАНІ ПОХІДНІ БЕНЗОТІАДІАЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ

1

2

(21) а200500666

(22) 25.01.2005

(24) 12.05.2009

(31) 04.00689

(32) 26.01.2004

(33) FR

(46) 12.05.2009, Бюл.№ 9, 2009 р.

(72) ФРАНКОТТ П'ЕР, ФРЕКЕН П'ЕР, ДЕ ТЮЛЬЙО ПАСКАЛЬ, ПІРОТТ БЕРНАР, ЛЕСТАЖ П'ЕР, ДАНОБЕР ЛОРАНС, КЕНЬЯР ДАНІЕЛЬ-ЕНРІ, РЕНАР П'ЕР

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ

(56) WO 0140210 A1, 07.06.2001

WO 9812185 A1, 26.03.1998

WO 9942456 A2, 24.08.1999

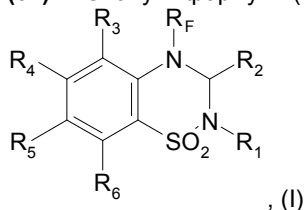
WO 03053947 A1, 03.07.2003

WO 03053978 A1, 03.07.2003

WO 03053979 A1, 03.07.2003

UA 5562 A3, 23.08.1990

(57) 1. Сполуки формули (I):



, (I)

де:

R<sub>F</sub> являє собою лінійну або розгалужену монофтор- або поліфтор-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкільну групу або монофтор- або поліфторциклоалкілалкільну групу, де алкільна частина являє собою С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> і є лінійноюабо розгалуженою і циклоалкільна частина являє собою С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>,R<sub>1</sub> являє собою атом водню або групу, вибрану з лінійного або розгалуженого С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, переважно фтору, і лінійного або розгалуженого С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіламінокарбонілу,R<sub>2</sub> являє собою атом водню або галогену або групу, вибрану з лінійного або розгалуженого С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і з С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкілу, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub>, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний являє собою атом або групу, вибрану з атомів водню і галогену і груп нітро, ціано, лінійного або розгалуженого С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілсульфонілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, лінійного або розгалуженого С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і аміно, необов'язково заміщеного однією або двома лінійними або розгалуженими С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкільними групами,

а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і їх оптичні ізомери, коли вони існують,

повинно бути зрозумілим, що, коли R<sub>6</sub> не являє собою атом водню, R<sub>3</sub> являє собою атом водню.2. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R<sub>F</sub> являє собою лінійну або розгалужену монофтор-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкільну групу.3. Сполука формули (I) за п. 2, яка **відрізняється** тим, що R<sub>F</sub> являє собою фторметильну, 2-фторетильну, 3-фторпропильну або 4-фторбутильну групу.

(13) C2

(11) 86574

(19) UA

4. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $R_F$  являє собою 2,2-дифторетильну або 2,2,2-трифторетильну групу.

5. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що  $R_1$  являє собою атом водню.

6. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що  $R_2$  являє собою атом водню або фтору.

7. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що  $R_3$  являє собою атом водню.

8. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що  $R_4$  являє собою атом водню або галогену.

9. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що  $R_5$  являє собою атом галогену.

10. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що  $R_6$  являє собою атом водню або галогену.

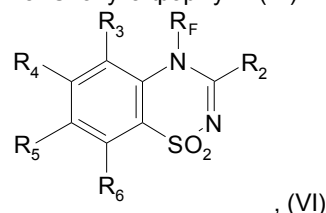
11. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 7-хлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2H-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид.

12. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 6,7-дихлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2H-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид.

13. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 6-хлор-7-фтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2H-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид.

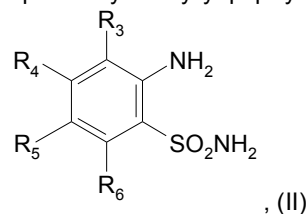
14. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 6-хлор-7-бром-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2H-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид.

15. Сполука формули (VI):

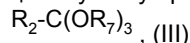


де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_F$  є такими ж, як визначено у пункті 1.

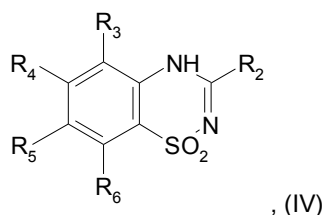
16. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, при якому сполуку формули (II):



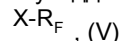
де  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  і  $R_6$  є такими ж, як визначено для формули (I), циклізують у присутності сполуки формули (III):



де  $R_2$  є таким же, як визначено для формули (I), і  $R_7$  являє собою лінійну або розгалужену  $C_1$ - $C_6$ алкілну групу, з одержанням сполуки формули (IV):

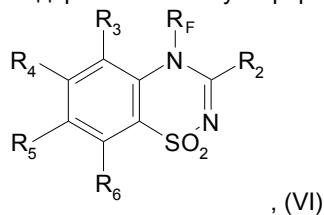


де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  і  $R_6$  є такими ж, як визначено вище, яку піддають реакції зі сполукою формули (V):



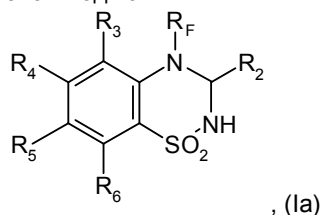
де  $R_F$  є таким же, як визначено для формули (I), і  $X$  являє собою відхідну групу, яку вибирають з атомів йоду і бромі і тозилатної, мезилатної і трифлатної груп,

з одержанням сполуки формули (VI):



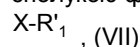
де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_F$  є такими ж, як визначено вище,

яку піддають реакції з відновлювальним агентом з одержанням сполуки формули (Ia), конкретний приклад сполук формули (I), де  $R_1$  являє собою атом водню:

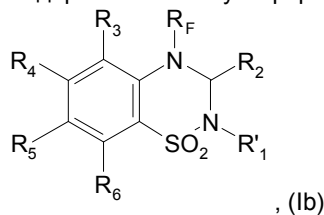


де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_F$  є такими ж, як визначено вище,

де сполуку формули (Ia), коли бажано одержати сполуки формули (I), де  $R_1$  являє собою необов'язково заміщену алкілну групу, піддають реакції зі сполукою формули (VII):



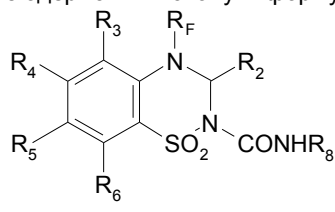
де  $R'_1$  являє собою лінійну або розгалужену  $C_1$ - $C_6$ алкілну групу, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену, і  $X$  являє собою відхідну групу, вибрану з атомів йоду і бромі і тозилатної, мезилатної і трифлатної груп, з одержанням сполуки формули (Ib):



де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_F$  і  $R'_1$  є такими ж, як визначено вище, або де сполуку формули (Ia), коли бажано одержати сполуки формули (I), де  $R_1$  являє собою алкіламінокарбонільну групу, піддають реакції зі сполукою формули (VIII):

$R_8-N=C=O$ , (VIII)

де  $R_8$  являє собою лінійну або розгалужену  $C_{1-6}$ алкільну групу,  
з одержанням сполуки формули (Ic):



, (Ic)

де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_F$  і  $R_8$  є такими ж, як визначено вище,  
сполуки формул (Ia), (Ib) і (Ic) складають сукупність сполук формули (I).

17. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-14 в

поєднанні з одним або більше інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними носіями.

18. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-14 у виробництві ліків для використання як AMPA модуляторів.

19. Застосування сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-14 у виробництві ліків для використання у лікуванні або запобіганні розладам пам'ятовування і пізнання, пов'язаним з віком, синдромом тривоги або депресії, з прогресивними нейродегенеративними захворюваннями, хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона, хворобою Піка, хореєю Хантінітона, алкоголізмом, шизофренією, наслідками гострих нейродегенеративних захворювань, деменцією лобної частки і підкорковим недоумством, наслідками ішемії і наслідками епілепсії.

Даний винахід відноситься до нових фторованих похідних бензотіадіазину, способу їх одержання, фармацевтичних композицій, які їх містять і їх застосування як позитивних алостеричних модуляторів AMPA рецепторів.

На сьогоднішній день визнано, що збуджувальні амінокислоти, особливо глутамат, відіграють вирішальну роль у фізіологічних процесах нейронної пластичності і в механізмах, що лежать в основі навчання і запам'ятовування. Патолофізіологічні дослідження чітко продемонстрували, що дефіцит у глутаматергічній нейротрансмісії тісно пов'язаний з розвитком хвороби Альцгеймера (Neuroscience and Biobehavioral reviews, 1992, 16, 13-24; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545).

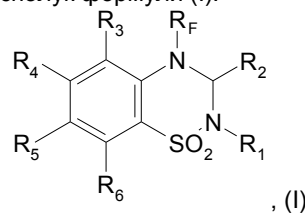
Крім того, деякі роботи за останні роки продемонстрували існування підтипів рецепторів збуджувальних амінокислот і їх функціональних взаємодій (Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31).

Серед рецепторів, рецептори AMPA ( $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазол-пропіонова кислота), очевидно, залучені найбільшим чином у явища фізіологічної нейронної збудливості і, особливо, в ті явища, які залучені до процесів запам'ятовування. Наприклад, було виявлено, що навчання пов'язане зі зростанням у зв'язуванні AMPA з його рецептором в гіпокампі, одній з ділянок мозку, суттєвих для процесів запам'ятовування і пізнання. Також, ноотропні агенти, такі як анірацетам, нещодавно були описані як такі, що модулюють AMPA рецептори нейронних клітин позитивним чином (Journal of Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

Сполуки бензотіадіазину були описані як модулятори AMPA рецепторів у заявках на видачу патентів WO 98/12185 і WO 01/40210.

Синтез нових сполук, які є модуляторами AMPA рецепторів, мають особливе значення для збільшення ефективності, селективності і біодоступності вже описаних сполук.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до сполук формули (I):



, (I)

де:

$R_F$  являє собою лінійну або розгалужену монофтор- або поліфтор- $C_{1-6}$ алкільну групу або монофтор- або поліфтор-циклоалкілалкільну групу, де алкільна частина являє собою  $C_{1-6}$  і є лінійною або розгалуженою і циклоалкільна частина являє собою  $C_{3-7}$ ,

$R_1$  являє собою атом водню або групу, вибрану з лінійного або розгалуженого  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, переважно фтору, і лінійного або розгалуженого  $C_{1-6}$ алкіламінокарбонілу,

$R_2$  являє собою атом водню або галогену або групу, вибрану з лінійного або розгалуженого  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і з  $C_{3-4}$ циклоалкілу,

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  і  $R_6$ , які можуть бути однаковими або відрізнятися, кожний являє собою атом або групу, вибрану з атомів водню і галогену і груп нітро, ціано, лінійного або розгалуженого  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого  $C_{1-6}$ алкокси, лінійного або розгалуженого  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше атомами галогену, і аміно, необов'язково заміщеного однією або двома лінійними або розгалуженими  $C_{1-6}$ алкільними групами,

а також до їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, і їх оптичних ізомерів, коли вони існують,

повинно бути зрозумілим, що  $R_3$  являє собою атом водню, коли  $R_6$  не являє собою атом водню.

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, трифторцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, щавлева кислота, метансульфонова кислота, камфорна кислота.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін і т.д.

Переважають  $R_F$  являють собою лінійні або розгалужені монофтор- $C_1$ - $C_6$ алкільні групи і більш конкретно групи фторметилу, 2-фторетилу, 3-фтропропілу і 4-фтробутилу. Переважні поліфторалкільні групи являють собою групи 2,2-дифторетилу і 2,2,2-трифторетилу.

$R_1$ ,  $R_2$  і  $R_3$ , переважно, кожний являє собою атом водню.

Коли  $R_2$  являє собою атом галогену, він, переважно, являє собою атом фтору.

$R_4$  і  $R_6$ , переважно, кожний являє собою атом водню або галогену.

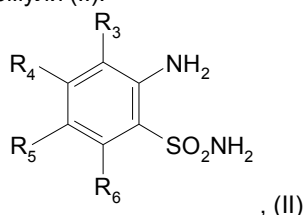
$R_5$ , переважно, являє собою атом галогену.

Найбільшу перевагу віддають сполукам, де  $R_4$  являє собою атом водню і  $R_5$  являє собою атом галогену, і сполукам, де  $R_4$  і  $R_5$ , кожний являє собою атом галогену.

Переважні сполуки за даним винаходом являють собою:

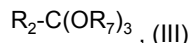
- 7-хлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид,
- 6,7-дихлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид,
- 6-хлор-7-фтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид, і
- 6-хлор-7-бром-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид.

Винахід також відноситься до способу одержання сполук формули (I), починаючи зі сполуки формули (II):



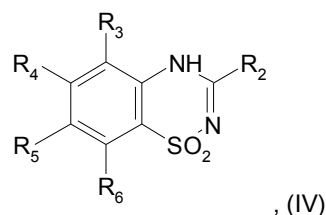
де  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  і  $R_6$  є такими ж, як визначено для формули (I),

яку циклізують у присутності сполуки формули (III):

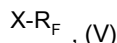


де  $R_2$  є таким же, як визначено для формули (I), і  $R_7$  являє собою лінійну або розгалужену  $C_1$ - $C_6$ алкільну групу,

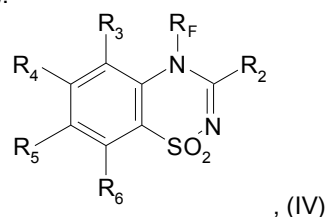
для одержання сполуки формули (IV):



де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  і  $R_6$  є такими ж, як визначено вище, яку піддають реакції зі сполукою формули (V):

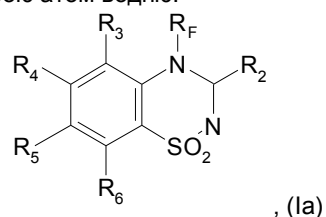


де  $R_F$  є таким же, як визначено для формули (I), і  $X$  являє собою відхідну групу, яку вибирають з атомів йоду і броду і тозилатної, мезилатної і трифлатної груп, для одержання сполуки формули (VI):



де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_F$  є такими ж, як визначено вище,

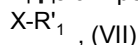
яку піддають реакції з відновлювальним агентом, для одержання сполуки формули (Ia), конкретний приклад сполук формули (I), де  $R_1$  являє собою атом водню:



де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_F$  є такими ж, як визначено вище,

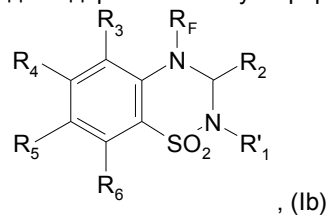
де сполуку формули (Ia), коли бажано одержати сполуки формули (I), де  $R_1$  являє собою необов'язково заміщену алкільну групу,

піддають реакції зі сполукою формули (VII):

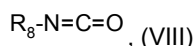


де  $R'_1$  являє собою лінійну або розгалужену  $C_1$ - $C_6$ алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену, і  $X$  являє собою відхідну групу, вибрану з атомів йоду і броду і тозилатної, мезилатної і трнфлатної груп,

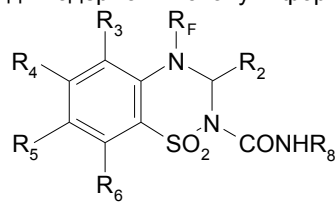
для одержання сполуки формули (Ib):



де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_F$  і  $R'_1$  є такими ж, як визначено вище, або де сполуку формули (Ia), коли бажано одержати сполуки формули (I), де  $R_1$  являє собою алкіламінокарбонільну групу, піддають реакції зі сполукою формули (VIII):



де  $R_8$  являє собою лінійну або розгалужену  $C_1$ - $C_6$ алкільну групу,  
для одержання сполуки формули (Ic):



, (Ic)

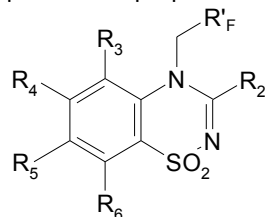
де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_F$  і  $R_8$  є такими ж, як визначено вище,

сполуки формул (Ia), (Ib) і (Ic), що складають сукупність сполук формули (I).

Сполука формули (II) може бути одержана або відповідно до способу, описаного Girard et al. (J. Chem. Soc. Perkin I 1979, 1043-1047), або хлорсульфонуванням відповідного аніліну, використовуючи хлорсульфову кислоту, з наступним перетворенням одержаного в результаті сульфоніл хлориду у відповідний сульфонамід, використовуючи гідроксид амонію.

Сполуки формули (VI) є новими і, в силу того, що вони є проміжними продуктами для синтезу сполук формули (I), вони також утворюють частину даного винаходу.

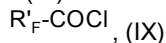
Сполуки формули (VIa), конкретний приклад сполук формули (VI), де  $R_1$  являє собою монофтор- або поліфтор- $C_2$ - $C_6$ алкільну групу:



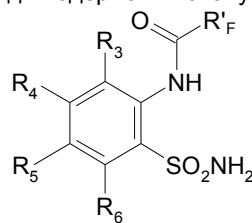
, (VIa)

де  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  і  $R_6$  є такими ж, як визначено для формули (I), і  $R'_F$  являє собою монофтор- або поліфтор- $C_1$ - $C_5$ алкільну групу,

можуть також бути одержані ацилюванням сполуки (формули (II) у присутності сполуки формули (IX):



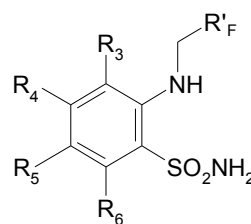
де  $R'_F$  є таким же, як визначено вище, для одержання сполуки формули (X):



, (X)

де  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R'_F$  такими ж, як визначено вище,

яку піддають реакції з алюмогідридом літію, для одержання сполуки формули (XI):



, (XI)

де  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R'_F$  такими ж, як визначено вище,

яку циклізують у присутності сполуки формули (III), для одержання сполуки формули (VIa).

Сполуки за даним винаходом володіють АМРА рецептор-ативуючими властивостями, що робить їх застосовними у лікуванні або запобіганні розладам запам'ятовування і пізнання, пов'язаними з віком, синдромами тривоги або депресії, з прогресивними нейродегенеративними захворюваннями, хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона, хворобою Піка, хоресою Хантінгтона, алкоголізмом, шизофренією, наслідками гострих нейродегенеративних захворювань, деменцією лобної частки і підкорковим недоумством, наслідками ішемії і наслідками епілепсії.

Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт сполуку формули (I) з одним або більше придатними, інертними, нетоксичними ексципієнтами. Серед фармацевтичних композицій за даним винаходом можуть бути згадані, більш конкретно, ті, які придатні для орального, парентерального (внутрішньовенного або підшкірного) або назального введення, таблетки або драже, під'язикові таблетки, желатинові капсули, коржіки, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі, препарати для ін'єкцій і питні суспензії.

Прийнятне дозування може відрізнятися в залежності від природи і тяжкості захворювання, шляху введення, віку і ваги пацієнта, і знаходиться в межах від 0,01 мг до 500 мг на день за одне або більше введення.

Наступні приклади ілюструють даний винахід.

Вихідні матеріали, які використовуються, являють собою продукти, які або відомі або одержують відповідно до відомих діючих процедур.

Структури сполук, описаних у Прикладах, були визначені відповідно до звичайної спектrophотометричної техніки (інфрачервоний, ЯМР, мас-спектрометр ія).

ПРИКЛАД 1: 7-Хлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2H-1,2,4-беізотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 7-Хлор-4H-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

40 мл етил ортоформату додають до 4,75 г 2-аміно-5-хлорбензолсульфонамід, одержання яких описане в журналі J. Chem. Soc. Perkin I 1979, 1043-1047. Суміш нагрівають при 110°C протягом 30 хвилин у відкритій посудині. Спостерігають розчинення і потім випадіння осаду.

Об'єм реакційної суміші потім зменшують вдвічі під зниженим тиском. Одержаний осад збирають фільтруванням і потім промивають ефіром і висушують для одержання очікуваної сполуки у формі білих кристалів з виходом від 85 до 90%.

Точка плавлення: 243-244°C

Стадія В: 7-Хлор-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

600 мг сполуки, одержаної на попередній Стадії, розчиняють за допомогою нагрівання у 15 мл ацетонітрилу; 1,2 г карбонату калію і 0,6 мл 1-фтор-2-йодетану потім додають і реакційну суміш нагрівають при 70°C в герметично закритій посудині, з помішуванням протягом 30 годин. Розчинники потім видаляють під зниженим тиском. Одержаний таким чином твердий залишок додають в 5 мл води і миттєво збирають на фільтрі. Вміст фільтра промивають декілька разів водою, висушують і потім суспендують в незначній кількості етилацетату і збирають на фільтрі. Одержаний таким чином порошок є перекристалізовують з теплового ацетону для одержання вказаної у заголовку сполуки з виходом 75-80 %.

Точка плавлення: 211-218°C

Стадія С: 7-Хлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

До 500 мг сполуки, одержаної на попередній Стадії, розчиненої в 25 мл ізопропанолу, потім додають 750 мг боргідриду натрію і суміш потім нагрівають при 50°C протягом 40 хвилин. Розчинник потім видаляють під зниженим тиском; одержаний залишок потім додають до 10 мл води, охолоджують на в льодяній ванні і доводять до рН=5 за допомогою додавання концентрованої хлористоводневої кислоти. Після екстрагування хлороформом, об'єднані органічні фази висушують, фільтрують і випаровують, і одержаний залишок перекристалізовують з метанолу для одержання, після фільтрування і потім висушування, очікуваної сполуки з виходом 85%.

Точка плавлення: 120-121°C

ПРИКЛАД 2: 7-Хлор-4-(2-фторетил)-2-метил-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

360 мг сполуки Прикладу 1 вміщують в 8 мл ацетонітрилу. Потім додають 600 мг карбонату калію, а також 0,5 мл метил йодиду. Розчин нагрівають при 55°C протягом 5 годин. Потім видаляють розчинник під зниженим тиском і залишок суспендують в 5 мл води. Нерозчинний матеріал збирають фільтруванням, промивають водою і потім висушують. Залишок потім перекристалізовують з метанолу за допомогою нагрівання. Після охолодження, одержаний осад збирають фільтруванням, промивають незначною кількістю холодного метанолу і висушують для одержання очікуваної сполуки.

Точка плавлення: 112-114°C

ПРИКЛАД 3: 7-Фтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 2-Аміно-5-фторбензолсульфонамід

Очікувану сполуку одержують, починаючи з 4-фтораніліну, згідно з процедурою, описаною J. Chem. Soc. Perkin. I 1979, 1043-1047.

Стадія В: 7-Фтор-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 197-198°C

Стадія С: 7-Фтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 133-134°C

ПРИКЛАД 4: 6,7-Дихлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 2-Аміно-4,5-дихлорбензолсульфонамід

Очікувану сполуку одержують, починаючи з 3,4-дихлораніліну, хлорсульфонуванням відповідно до процедури, описаної в J. Med. Chem. 1971, 15, 118-120, з наступним перетворенням одержаного в результаті сульфоніл хлориду в сульфонамід за допомогою гідроксиду амонію.

Стадія В: 6,7-Дихлор-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 233-234°C

Стадія С: 6,7-Дихлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 156-157°C

ПРИКЛАД 5: 6-Хлор-7-фтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 6-Хлор-7-фтор-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 4, починаючи з 3-хлор-4-фтораніліну.

Точка плавлення: 195-196°C

Стадія В: 6-Хлор-7-фтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 183-184°C

ПРИКЛАД 6: 6-Хлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 6-Хлор-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 3, починаючи з 3-хлораніліну.

Точка плавлення: 182-184°C

Стадія В: 6-Хлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 171-175°C

ПРИКЛАД 7: 6-Фтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 6-Фтор-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 3, починаючи з 3-фтораніліну.

Точка плавлення: 155-160°C

Стадія В: 6-Фтор-4-(2-фторепіл)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 107-109°C

ПРИКЛАД 8: 7-Бром-6-хлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 7-Бром-6-хлор-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 4, починаючи з 4-бром-3-хлораніліну.

Точка плавлення: 219-224°C

Стадія В: 7-Бром-6-хлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 159-162°C

ПРИКЛАД 9: 4-(2-Фторетил)-7-метил-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 4-(2-Фторетил)-7-метил-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 1, починаючи з 2-аміно-5-метилбензолсульфонамід, одержання якого описане в J. Chem. Soc. Perkin I 1979, 1043-1047.

Точка плавлення: 179-184°C

Стадія В: 4-(2-Фторетил)-7-метил-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 88-90°C

ПРИКЛАД 10: 7-Хлор-4-(4-фторбутил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 7-Хлор-4-(4-фторбутил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид 150 мг сполуки, одержаної на Стадії Прикладу 1, розчиняють в 8 мл ацетонітрилу, до якого додавали 300 мг  $K_2CO_3$  і 0,15 мл 1-бром-4-фторбутану. Реакційну суміш вміщують в герметичний автоклав і нагрівають при 100°C протягом 3 годин. Після охолодження, розчинник випаровують під зниженим тиском і залишок додають в незначну кількість води. Нерозчинний матеріал збирають фільтруванням, промивають водою і висушують. Осад потім перекристалізують з незначної кількості етил-ацетату за допомогою нагрівання. Після охолодження, вказану у заголовку сполуку збирають фільтруванням, промивають незначною кількістю етилацетату і висушують.

Точка плавлення: 135-138°C

Стадія В: 7-Хлор-4-(4-фторбутил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 154-156°C

ПРИКЛАД 11: 6,8-Дихлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксин

Стадія А: 6,8-Дихлор-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 3, починаючи з 3,5-дихлораніліну.

Стадія В: 6,8-Дихлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 180-184°C

ПРИКЛАД 12: 7-Хлор-4-(3-фторпропіл)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 7-Хлор-4-(3-фторпропіл)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії Прикладу 10, замінюючи 1-бром-4-фторбутан на 1-бром-3-фторпропан.

Точка плавлення: 209-212°C

Стадія В: 7-Хлор-4-(3-фторпропіл)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 143-145°C

ПРИКЛАД 13: 7-Хлор-4-(фторметил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 7-Хлор-4-(фторметил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії Прикладу 10, замінюючи 1-бром-4-фторбутан на бромфторметан.

Точка плавлення: 227-232°C

Стадія В: 7-Хлор-4-(фторметил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

ПРИКЛАД 14: 7-Бром-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 7-Бром-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазин 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 3, починаючи з 4-броманіліну.

Точка плавлення: 229-232°C

Стадія В: 7-Бром-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 122-124°C

ПРИКЛАД 15: 7-Йод-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 7-Йод-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазіну 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 3, починаючи з 4-йоданіліну.

Точка плавлення: 220-223°C

Стадія В: 7-Йод-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 156-158°C

ПРИКЛАД 16: 4-(2-Фторетил)-7-нітро-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 4-(2-Фторетил)-7-нітро-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 3, починаючи з 4-нітроаніліну.

Стадія В: 4-(2-Фторетил)-7-нітро-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 165-166°C

ПРИКЛАД 17: 7-Нітро-4-(2,2,2-трифторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 7-Нітро-4-(2,2,2-трифторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 3, починаючи з 4-нітроаніліну і 1,1,1-трифтор-2-йодетану.

Стадія В: 7-Нітро-4-(2,2,2-трифторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 191-193°C

ПРИКЛАД 18: 7-Хлор-4-(2,2-дифторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 5-Хлор-2-(2,2-дифторацетамідом)бензолсульфонамід

До 1 г 2-аміно-5-хлорбензолсульфонаміду (одержаного відповідно до J. Chem. Soc. Perkin I 1979, 1043-1047), розчиненого в 4 мл діоксану, додають, в холодному стані (+5°C), 0,6 мл піридину і 0,6 мл дифтороцтового кислотного хлориду. Колбу миттєво герметично закривають і піддають сильному перемішуванню при температурі навколишнього середовища протягом 10 хвилин. Розчинники потім видаляють під зниженим тиском. Твердий залишок додають у воду (12 мл), і нерозчинний матеріал збирають фільтруванням, промивають водою і висушують для одержання очікуваної сполуки.

Точка плавлення: 180-181°C

Стадія В: 5-Хлор-2-(2,2-дифторетиламіно)бензолсульфонамід

1 г сполуки, одержаної на попередній Стадії, суспендують в 15 мл сухого ефіру; додають 500 мг LiAlH<sub>4</sub>. Суміш перемішують. Після 30 хв., суміш охолоджують в льодяній ванні і повільно додають воду; суміш потім окислюють до рН 4 за допомогою додавання концентрованої HCl. Суміш екстрагують етилацетатом; органічні фази висушують, видаляють під зниженим тиском. Сухий залишок потім перекристалізують з суміші ацетон/вода (1:10).

Точка плавлення: 127-131°C

Стадія С: 7-Хлор-4-(2,2-дифторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

300 мг сполуки, одержаної на попередній Стадії, суспендують в 1,5 мл етил ортоформату. Суміш нагрівають при 180°C у відкритій посудині протягом 45 хвилин. Після охолодження, нерозчинний матеріал, який з'явився, збирають фільтруванням і промивають декілька разів діетиловим ефіром і висушують.

Точка плавлення: 183-186°C

Стадія D: 7-Хлор-4-(2,2-дифторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

250 мг сполуки, одержаної на попередній Стадії, розчиняють за допомогою нагрівання в 15 мл ізопропанолу. 370 мг добре подрібненого NaBH<sub>4</sub> додають до розчину, який потім нагрівають при 60°C протягом 20 хвилин. Розчинник потім випаровують під зниженим тиском і залишок додають до 10 мл води. Одержану суспензію доводять до рН 5 за допомогою 6N HCl і тричі екстрагують хлороформом. Органічну фазу висушують над сульфатом магнію і випаровують під зниженим тиском. Залишок потім перекристалізують з метанолу за допомогою нагрівання. Після охолодження, одержаний осад збирають фільтруванням, промивають холодним метанолом і висушують.

Точка плавлення: 126-128°C

ПРИКЛАД 19: 6,7-Дифтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 6,7-Дифтор-4-(2-фторетил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 3, починаючи з 3,4-дифтораніліну.

Точка плавлення: 198-202°C

Стадія В: 6,7-Дифтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксану

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 128-130°C

ПРИКЛАД 20: 7-Хлор-2-етиламінокарбоніл-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

До 500 мг сполуки Прикладу 1, розчиненої в 2,5 мл ацетонітрилу, додають 0,5 мл триетиламіну і 2,5 мл етил ізоціанату. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 5 годин. Розчинник потім видаляють під зниженим тиском. Залишок додають до 10 мл ацетону; до одержаного в результаті розчину додають вугілля, і потім розчин фільтрують; потім до фільтрату додають воду. Одержаний



осад збирають фільтруванням, промивають водою і висушують.

Точка плавлення: 138-140°C

ПРИКЛАД 21: 6,7-Дихлор-4-(3-фторпропіл)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 6,7-Дихлор-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії Прикладу 4.

Стадія В: 6,7-Дихлор-4-(3-фторпропіл)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії Прикладу 12, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Стадія С: 6,7-Дихлор-4-(3-фторпропіл)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С

Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії. Точка плавлення: 180-182°C

ПРИКЛАД 22: 6,7-Дихлор-4-(4-фторбутил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 6,7-Дихлор-4-(4-фторбутил)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії Прикладу 10, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії Прикладу 21.

Стадія В: 6,7-Дихлор-4-(4-фторбутил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 141-143°C

ПРИКЛАД 23: 4-(2-Фторетил)-7-(метилсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Стадія А: 4-(2-Фторетил)-7-(метилсульфоніл)-4Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадіях А і В Прикладу 1, починаючи з 2-аміно-5-(метилсульфоніл)-бензолсульфонамід.

Стадія В: 4-(2-Фторетил)-7-(метилсульфоніл)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної на Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 193-195°C

ПРИКЛАД 24: 6,7-Дихлор-4-(2,2-дифторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури Прикладу 18, замінюючи, на Стадії А, 2-аміно-5-хлорбензолсульфонамід сполукою, одержаною на Стадії А Прикладу 4.

Точка плавлення: 141-145°C

ПРИКЛАД 25: 7-Хлор-4-(2,2-дифторетил)-6-фтор-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури Прикладу 18, замінюючи, на Стадії А, 2-

аміно-5-хлорбензолсульфонамід на 2-аміно-5-хлор-4-фтор-бензолсульфонамід.

Точка плавлення: 155-159°C

ПРИКЛАД 26: 8-Хлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, починаючи з 2-аміно-6-хлорбензолсульфонамід і 1-фтор-2-йодетану.

ПРИКЛАД 27: 4-(2-Фторетил)-7-(трифторметил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, починаючи з 2-аміно-5-(трифторметил)-бензолсульфонамід і 1-фтор-2-йодетану.

ПРИКЛАД 28: 4-(2-Фторетил)-7-метокси-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, починаючи з 2-аміно-5-метоксибензолсульфонамід і 1-фтор-2-йодетану.

ПРИКЛАД 29: 7-Хлор-4-(2,2,2-трифторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, починаючи з 2-аміно-5-хлорбензолсульфонамід і 1,1,1-трифтор-2-йодетану.

ПРИКЛАД 30: 4-(2-Фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, починаючи з 2-аміно-бензолсульфонамід і 1-фтор-2-йодетану.

ПРИКЛАД 31: 7,8-Дихлор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, починаючи з 2-аміно-5,6-дихлорбензолсульфонамід і 1-фтор-2-йодетану.

Точка плавлення: 230-232°C

ПРИКЛАД 32: 6,8-Дифтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, починаючи з 2-аміно-4,6-дифторбензолсульфонамід і 1-фтор-2-йодетану.

Точка плавлення: 146-147°C

ПРИКЛАД 33: 5,8-Дифтор-4-(2-фторетил)-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазину 1,1-діоксид

Очікувану сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1, починаючи з 2-аміно-3,6-дифторбензолсульфонамід і 1-фтор-2-йодетану. Точка плавлення: 118-120°C

#### ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СПОЛУК ЗА ДАНИМ ВИНАХОДОМ

ПРИКЛАД 34: Дослідження впливу сполук на іонний струм, індукований AMPA в ооцитах *Xenopus*

мРНК одержували з кори головного мозку самців щурів Wistar способом хлорид цезію/гуанідин тіоціанат. Полі (A<sup>+</sup>) мРНК відділяли за допомогою набору Ізоляційних систем PolyATtract мРНК (Promega, USA) та ін'єктували при рівні 50 нг на ооцит. Ооцити інкубували протягом 3-4 днів при 18°C, щоб дозволити експресію

рецепторів, і потім зберігали при 4°C до використання.

Проводили електрофізіологічні реєстрації, постійно при температурі навколишнього середовища, у камері Plexiglass® у середовищі OR2 (J. Exp. Zool., 1973, 184, 321-334) способом "напруга-фіксація" з використанням двох електродів, з третім електродом, розміщеним у ванні, яка служить як зразок.

Всі сполуки вводили через середовище перфузії. (S)-AMPA використовували у концентрації 10  $\mu$ M. Вимірювали іонний струм, індукований застосуванням AMPA у присутності або за відсутності сполук. Для кожної досліджуваної сполуки визначали концентрацію, яка подвоює (EC2X) або збільшує у п'ять разів (EC5X) силу струму, індукованого самим AMPA (від 5 до 50 nA).

Сполуки за даним винаходом значно підсилюють збуджувальні ефекти AMPA. Як приклад, сполука Прикладу 1 має EC2X, що дорівнює  $6,7 \pm 1,4 \mu$ M, і EC5X, що дорівнює  $14,5 \pm 0,6 \mu$ M.

**ПРИКЛАД 35:** Розпізнавання об'єкта у дорослих Wistar щурів віком 3 місяці

Тестування на розпізнавання об'єкта у Wistar щура початкове був розроблений ENNACEUR і DECACOUR (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59).

Тестування ґрунтується на мимовільній дослідницькій активності тварини і має особливості епізодичного запам'ятовування у людини. Це тестування на запам'ятовування чутливе до старіння (SCALL et al., Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180) і до холінергічних дисфункцій (BARTOLINI et al., Pharm. Biochem. Behav. 1996, 53(2), 277-283) і ґрунтується на відмінностях в дослідженні 2 об'єктів фактично подібної форми: один - добре відомий, інший - новин. Перед тестуванням, тварин (самців Wistar щурів віком 3 місяці: CERJ, Франція) привчають до навколишнього середовища (камера без об'єкта). В ході першого сеансу, щурів розміщують (3 хв.) в камері, в якій знаходиться два однакових об'єкти. Тривалість дослідження вимірюють для кожного об'єкта. В ході другого сеансу (3 хв.), через 24 год., один з двох об'єктів замінюють новим об'єктом. Тривалість дослідження вимірюють для кожного об'єкта. Критерій оцінки являє собою різницю, Дельта, яку виражають в секундах, між часом дослідження для нового об'єкта і для добре відомого об'єкта в ході другого сеансу. Контрольні тварини, заздалегідь оброблені носієм, введенням оральним шляхом за 60 хв. перед кожним сеансом, вивчають добре відомий об'єкт і новий об'єкт однаковим способом, що вказує на те, що об'єкт, представлений раніше, був забутий. Тварини, оброблені сполукою, яка полегшує мнемопізнання, переважно вивчають новий

об'єкт, що вказує на те, що об'єкт, представлений раніше, був запам'ятований.

Одержані результати показують, що сполуки за даним винаходом значно збільшують ступінь запам'ятовування навіть при низькій дозі.

Як приклад, сполука Прикладу 1, в кількості від 0,03 до 1 мг/кг при введенні оральним шляхом, суттєво покращує збереження інформації в пам'яті.

**ПРИКЛАД 36:** Розпізнавання об'єкта у дорослих Wistar тупів віком 3 місяці

У старих щурів спостерігаються недоліки у збереженні інформації в пам'яті при тестуванні на розпізнавання об'єкта. Перед тестуванням, тварин (самців Wistar щурів віком 17 місяців: CERJ, Франція) привчають до навколишнього середовища (камера без об'єкта). В ході першого сеансу, щурів розміщують (3 хв.) в камері, в якій знаходиться два однакових об'єкти. Тривалість дослідження вимірюють для кожного об'єкта. В ході другого сеансу (3 хв.), через годину, один з двох об'єктів замінюють новим об'єктом. Тривалість дослідження вимірюють для кожного об'єкта. Критерій оцінки являє собою різницю Дельта, яку виражають в секундах, між часом дослідження для нового об'єкта і для добре відомого об'єкта в ході другого сеансу. Контрольні тварини, заздалегідь оброблені носієм, введенням оральним шляхом за 60 хв. перед кожним сеансом, вивчають добре відомий об'єкт і новий об'єкт однаковим способом, що вказує на те, що об'єкт, представлений раніше, був забутий. Тварини, оброблені сполукою, яка полегшує мнемопізнання, переважно вивчають повний об'єкт, що вказує на те, що об'єкт, представлений раніше, був запам'ятований.

Одержані результати показують, що сполуки за даним винаходом, в низьких дозах, протистоять пов'язаним з віком недолікам у збереженні інформації в пам'яті при тестуванні на розпізнавання об'єкта.

Як приклад, у тестуванні на збереження інформації в пам'яті сполука Прикладу 1 значно протистоять пов'язаним з віком недолікам у збереженні інформації в пам'яті, навіть в кількості 0,1 мг/кг, введеній оральним шляхом.

**ПРИКЛАД 37:** Фармацевтична композиція

Формула для приготування 1000 таблеток, кожна з яких містить 100 мг активного інгредієнта:

Сполука Прикладу 1	10 г
Гідроксипропілцелюлоза	2 г
Пшеничний крохмаль	10 г
Лактоза	100 г
Стеарат магнію	3 г
Тальк	3 г