



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82182 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 279/00

C07D 285/28 (2006.01)

A61K 31/5415

A61K 31/542

A61K 31/549

A61P 25/28 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ БЕНЗОТІАЗИНУ І БЕНЗОТІАДІАЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ МІСТИТЬ

1

2

(21) 20040604526

(22) 10.06.2004

(24) 25.03.2008

(31) 03.07118

(32) 13.06.2003

(33) UA

(46) 25.03.2008, Бюл. № 6, 2008 рік

(72) ДЕЗО ПАТРИС, КОРДІ АЛЕКС, ЛЕСТАЖ П'ЄР

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ

(56) UA 77737; 15.09.2004

WO 03/053978; 03.07.2003

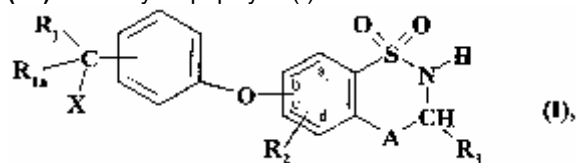
FR 1377693; 06.11.1964

WO 03/053947; 03.07.2003

WO 99/42456; 26.08.1999

EP 0692484; 17.01.1996

(57) 1. Сполука формули (I):



де:

R₁ являє собою атом водню, атом галогену або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,R_{1a} являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,R₂ являє собою атом водню,А являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд -CHR₃-групою, утворює

кільце, де m являє собою 1, 2 або 3,

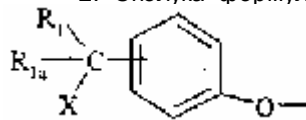
R₃ являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або (C₃-C₇)циклоалкільну групу,Х являє собою NR₆R₇, S(O)_nR₈ або гетероциклічну групу, де:R₆ являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, S(O)_nR₉ або COR₉,R₇ являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,або R₆ і R₇, разом з атомом азоту, який містить їх, утворює пірольну групу,R₈, R₉ і R₁₀, які можуть бути однаковими або різними, являють собою атом водню; лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену; арил-(C₁-C₆)алкільну групу, в якій частина алкілу є лінійною або розгалуженою; або арильну групу,

п і р, які можуть бути однаковими або різними, являють собою 1 або 2,

при цьому гетероциклічна група означає імідазольну, пірольну, тразольну або оксадіазольну групу, (I)

її енантимери і ізомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

2. Сполука формули (I) за п. 1, де група



знаходиться у положенні b фенолу, який її містить.

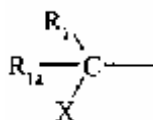
3. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1 або 2, де Х являє собою NR₆R₇ або S(O)_nR₈ групу, або гетероциклічну групу.4. Сполука формули (I) за будь-яким з пунктів 1, 2 або 3, де Х являє собою NR₆R₇ групу.

5. Сполука формули (I) за будь-яким з

(13) C2

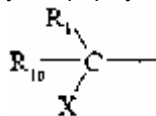
(11) 82182

(19) UA



пунктів 1-4, де знаходиться у метоположенні структури феноксикільця, яке її містить.

6. Сполука формули (I) за будь-яким з



пунктів 1-4, де знаходиться у пароположенні структури феноксикільця, яке її містить.

7. Сполука формули (I) за будь-яким з пунктів 1-6, де А являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд -CHR₃-групою, утворює



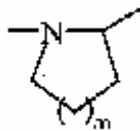
кільце, де m являє собою 1, 2 або 3, переважно 1.

8. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою {3-[(5,5-діоксидо-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}метанамін, а також її адитивні солі.

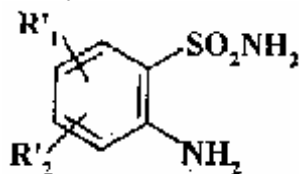
9. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою N-{3-[(5,5-діоксидо-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}-метансульфонамід, а також її адитивні солі.

10. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою N-{4-[(5,5-діоксидо-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}-метансульфонамід, а також її адитивні солі.

11. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, де А являє собою NR₄ групу або А являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд -



CHR₃-групою, утворює кільце, де m являє собою 1, 2 або 3, який відрізняється тим, що як вихідну сполуку використовують сполуку формули (II):



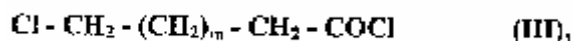
(II),

де:

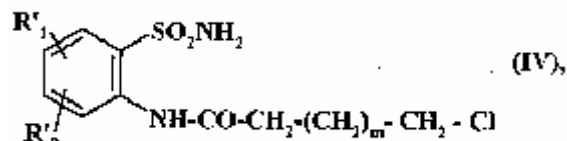
R₁ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу,

R₂ являє собою атом водню, атом галогену або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу, яку:

(а) або піддають реакції з кислотним хлоридом формули (III) у присутності основи, у середовищі тетрагідрофурану або ацетонітрилу:

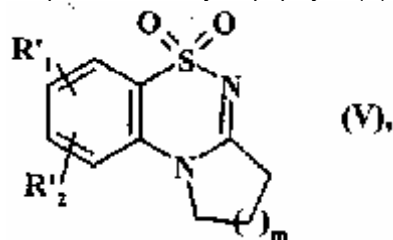


де m є таким, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (IV):



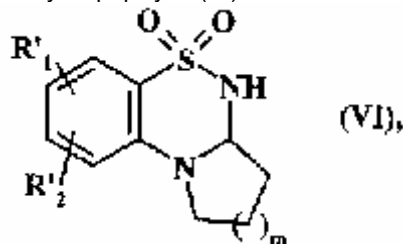
(IV),

де R₁ і R₂ є такими, як визначено вище, яку потім циклізують у середовищі основи з одержанням сполуки формули (V):



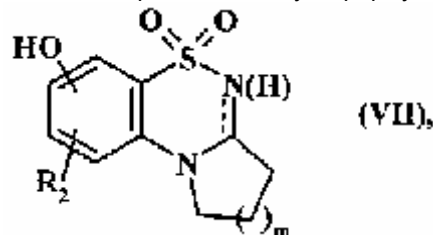
(V),

де R₁, R₂ і m є такими, як визначено вище, яку необов'язково піддають відновленню, у середовищі спирту або диметилформаміду, у присутності боргідриду натрію, з одержанням сполуки формули (VI):



(VI),

де R₁, R₂ і m є такими, як визначено вище, де сполуку формули (V) або (VI) піддають дії триброміду бору з одержанням сполуки формули (VII):



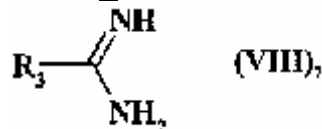
(VII),

де R₂ є таким, як визначено для формули (I), і m є т:

(b), (II)

-

ічено вище, відину формули (VIII):



(VIII),

де R₃ є таким, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (IX):

, (III)



де R'_1 , R'_2 і R_3 є такими, як визначено вище, яку:

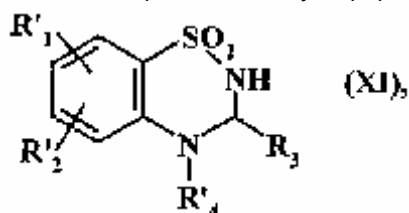
• або відновлюють, використовуючи металевий гідрид, з одержанням сполуки формули (X):



де R'_1 , R'_2 і R_3 є такими, як визначено вище,

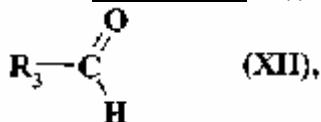
• або алкілюють шляхом дії сильної основи у присутності алкілюючого агента R'_4X , де R'_4 являє собою лінійну або розгалужену (C_1-C_6) алкілну групу і X являє собою атом галогену, і потім відновлюють

з одержанням сполуки формули (XI):



де R'_1 , R'_2 , R_3 і R'_4 є такими, як визначено вище,

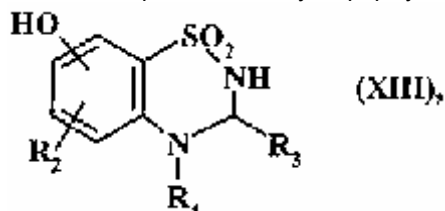
- у присутності альдегіду формули (XII):



де R_3 є таким, як визначено для формули (I),

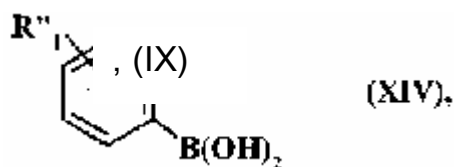
з одержанням сполуки формули (X), описаної вище,

де у сполуці формули (X) або (XI) групу R'_1 та, коли група R'_2 являє собою лінійну або розгалужену (C_1-C_6) алкоксигрупу, групу R'_2 перетворюють на гідроксигрупу з одержанням сполуки формули (XIII):



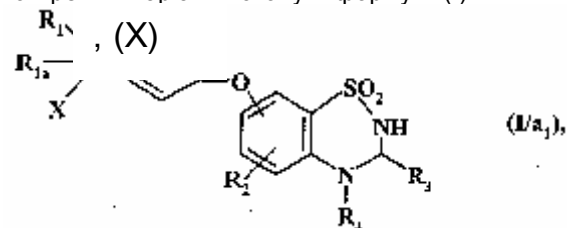
де R_2 , R_3 і R_4 є такими, як визначено для формули (I),

де сполуку формули (VII) або (XIII) піддають реакції з бороною кислотою сполуки формули (XIV):

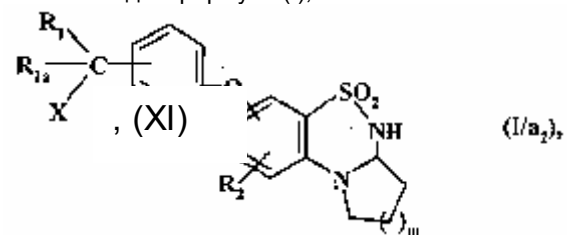


де R''_1 являє собою ціано групу або $R_1R_{1a}XC$ -групу як визначено для формули (I),

з одержанням (після необов'язкового перетворення групи R''_1 , коли остання являє собою ціаногрупу, у NR_6R_7 групу як визначено для формули (I)) сполуки формули (I/a₁) або (I/a₂), конкретних варіантів сполуки формули (I):



де R_1 , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 і X є такими, як визначено для формули (I),

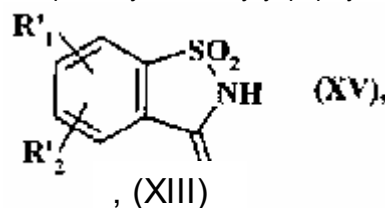


де R_1 , R_{1a} , R_2 , m і X є такими, як визначено для формули (I),

де сполуки формул (I/a₁) і (I/a₂)

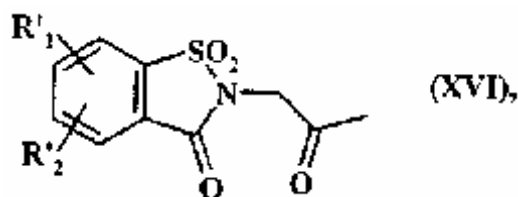
очищують, якщо необхідно, відповідно до звичайних методів очищення, розділяють, якщо необхідно, ізомери відповідно до звичайної техніки розділення і перетворюють, якщо бажано, у їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

12. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1 де A являє собою CR_4R_5 групу, який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (XV):

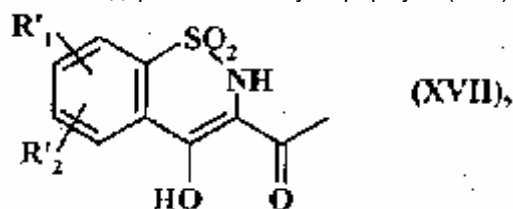


де R'_1 являє собою лінійну або розгалужену (C_1-C_6) алкоксигрупу,

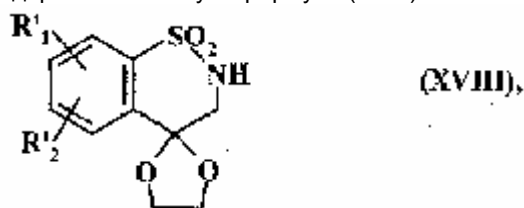
R'_2 являє собою атом водню, атом галогену або лінійну або розгалужену (C_1-C_6) алкоксигрупу, яку піддають дії хлорацетону у присутності диметилформаміду з одержанням сполуки формули (XVI):



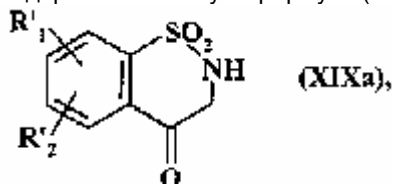
де R'1 і R'2 є такими, як визначено вище,
яку піддають перегрупуванню у середовищі
основи з одержанням сполуки формули (XVII):



де R'1 і R'2 є такими, як визначено вище,
яку деацетилують шляхом нагрівання зі
зворотним холодильником у середовищі бензолу у
присутності надлишку етиленгліколю і каталітичної
кількості р-толуолсульфонової кислоти з
одержанням сполуки формули (XVIII):



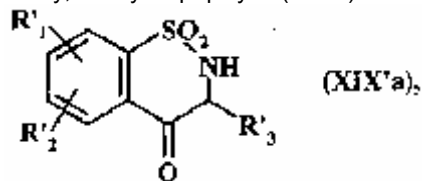
де R'1 і R'2 є такими, як визначено вище,
яку піддають гідролізу у середовищі кислоти
з одержанням сполуки формули (XIXa):



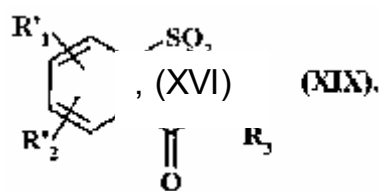
де R'1 і R'2 є такими, як визначено вище,
атом азоту якої необов'язково, в залежності
від природи групи R3, що є бажаною, захищають
захисною групою і яку потім, після обробки
сильною основою, обробляють сполукою формули
R'3-P,

де R'3 являє собою лінійну або розгалужену
(C1-C6)алкільну групу або (C3-C7)циклоалкільну
групу і Р являє собою відхідну групу,

з одержанням, після зняття захисту атома
азоту, сполуки формули (XIX'a)

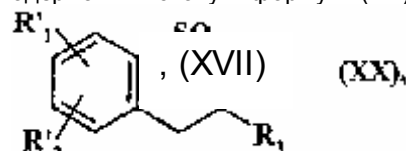


де R'1, R'2 і R'3 є такими, як визначено вище,
де сполуку формули (XIXa) або (XIX'a),
представлену формулою (XIX):



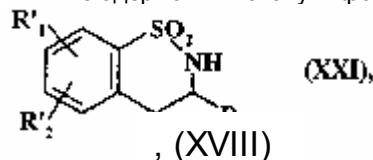
де R'1 і R'2 є такими, як визначено вище, і R3
є таким, як визначено для формули (I):

- або піддають каталітичному відновленню з
одержанням сполуки формули (XX):



де R'1 і R'2 є такими, як визначено вище,
- або перетворюють дією гідриду у спирт,
гідроксигрупу якої перетворюють в атом галогену
дією відповідного реагенту

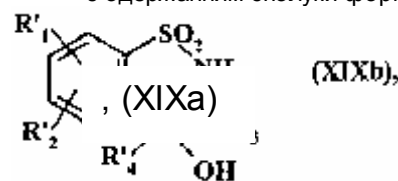
з одержанням сполуки формули (XXI):



де R'1, R'2 і R3 є такими, як визначено вище,
і R5 являє собою атом галогену,

- або піддають дії магнійорганічної сполуки
R'4MgBr, де R'4 являє собою лінійну або
розгалужену (C1-C6)алкільну групу,

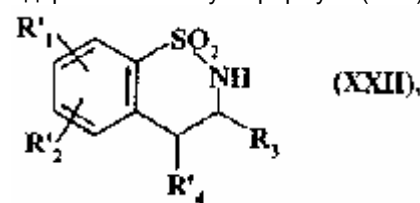
з одержанням сполуки формули (XIXb):



де R'1, R'2, R3 і R'4 є такими, як визначено
вище,

де сполуку формули (XIXb)

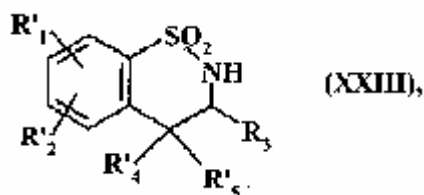
- або піддають каталітичному відновленню з
одержанням сполуки формули (XXII):



де R'1, R'2, R3 і R'4 є такими, як визначено
вище,

(XIX'a) і групу перетворюють в атом
галогену дією відповідного реагенту

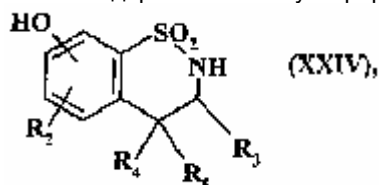
з одержанням сполуки формули (XXIII):



де R'1, R'2, R'3 і R'4 є такими, як визначено вище, і R'5 являє собою атом галогену,

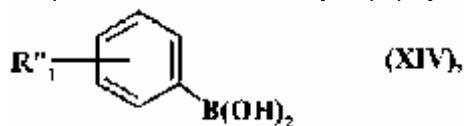
де сполуки формул (XX) - (XXIII), групу R'1 і, коли група R'2 являє собою лінійну або розгалужену (C1-C6)алкоксигрупу, групу R'2 перетворюють у гідроксигрупу

з одержанням сполуки формули (XXIV):



де R2, R3, R4 і R5 є такими, як визначено для формули (I),

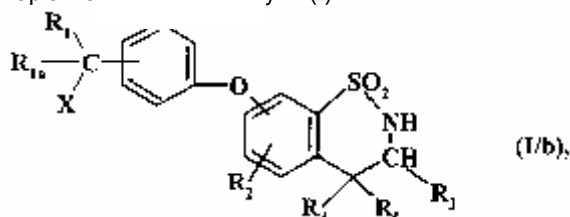
де сполуку формули (XXIV) піддають реакції з бороновою кислотою сполуки формули (XIV):



де R''1 являє собою ціаногрупу або R1R1aXC-групу як визначено для формули (I),

з одержанням (після необов'язкового

перетворення групи R''1, коли остання являє собою ціаногрупу, групу як визначено для формул (XXIII) формули (I/b), конкретного варіанту (I):



де R1, R1a, R2, R3, R4, R5 і X є такими, як визначено для формули (I),

де сполуку формули (I/b) очищують, якщо необхідно, відповідно до звичайної техніки очищення, (XXIV), якщо бажано, на її ізомери відповідної техніки розділення і перетворюють, якщо бажано, у її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

13. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-10 у поєднанні з одним або більше інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними ексципієнтами або носіями.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-10, для застосування як лікарських засобів або як AMPA модуляторів.

Даний винахід відноситься до нових похідних бензотіазину і бензотіадіазину, до способу їх приготування і фармацевтичних композицій, які їх містять.

На сьогоднішній день відомо, що збуджувальні амінокислоти, особливо глутамат, відіграють ключову роль у фізіологічних процесах нейрональної пластичності і у механізмах, що лежать в основі навчання та запам'ятовування. Патологічні дослідження чітко показали, що дефіцит у глутаматергічній нейротрансмісії тісно пов'язаний з розвитком хвороби Альцгеймера [Neuroscience і Biobehavioral reviews, 1992, 16, 13-24; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545].

Більше того, численні роботи за останні роки продемонстрували існування підтипів збуджувальних рецепторів амінокислот і їх функціональні взаємодії [Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31].

Серед таких рецепторів, AMPA (α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазол-пропіонова кислота) рецептор виявляється таким рецептором, який найбільше залучений в явище фізіологічної нейрональної збуджуваності і, особливо, в явища, які залучені до процесів запам'ятовування. Наприклад, було виявлено, що процес навчання пов'язаний зі зростанням у зв'язуванні AMPA зі

своїм рецептором у гіпокампі, одній з ділянок мозку, головних для процесів запам'ятовування і пізнання. Подібним чином, ноотропні агенти, такі як анірацетам, нещодавно були описані як позитивно модулюючі AMPA рецептори нейрональних клітин [Journal Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204].

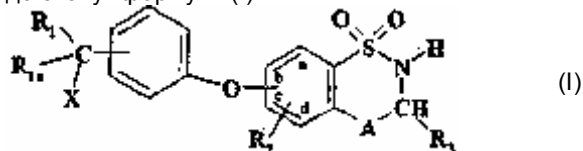
В літературі, сполуки, як мають структуру бензаміду, були описані як такі, що володіють тим же механізмом дії і покращують процес запам'ятовування [Synapse, 1993, 15, 326-329]. Сполука В А 74, зокрема, являє собою найбільш активний з нових фармакологічних агентів.

Нарешті, опис [патенту ЕР 692 484] розкриває похідне бензотіадіазину, яке володіє полегшувальною активністю відносно струму AMPA, і [патентна заявка WO 99/42456] описує серед інших конкретні похідні бензотіадіазину як модулятори AMPA рецепторів.

Похідні бензотіазину і бензотіадіазину, до яких відноситься даний винахід, крім того, що вони є новими, несподівано виявляють фармакологічну активність відносно струму AMPA, що явно є більш переважним відносно активності сполук, які мають подібні структури, описані у попередньому рівні техніки. Вони є корисними як AMPA модулятори для лікування або запобігання

розладам пам'яті і пізнання, які пов'язані з віком, синдромами тривоги або депресії, прогресуючими нейродегенеративними захворюваннями, хворобою Альцгеймера, хворобою Піка, хореєю Хантингтона, шизофренією, наслідками гострих нейродегенеративних захворювань, наслідками ішемії і наслідками епілепсії.

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



де:

R₁ являє собою атом водню, атом галогену або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

R_{1a} являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

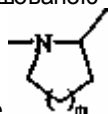
R₂ являє собою атом водню, атом галогену або гідроксигрупу,

A являє собою CR₄R₅ групу або NR₄ групу,

R₃ являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або (C₃-C₇)циклоалкільну групу,

R₄ являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, або

A являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд -CHR₃-групою, утворює



кільце, де m являє собою 1,2 або 3,

R₅ являє собою атом водню або галогену,

X являє собою NR₆R₇, S(O)_nR₈ або OR'₈ групу або гетероциклічну групу, де:

R₆ являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, S(O)_pR₉, COR₉ або P(O)OR₉OR₁₀,

R₇ являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

або R₆ і R₇, разом з атомом азоту, який містить їх, утворюють гетероциклічну групу,

R₈, R₉ і R₁₀, які можуть бути однаковими або різними, являють собою атом водню; лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більше атомами галогену; арил-(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина лінійна або розгалужена; або арильну групу,

R'₈ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)ацильну групу,

n і p, які можуть бути однаковими або різними, являють собою 1 або 2,

до їх енантіомерів і діастереоізомерів, а також до їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою,

повинно розумітись, що:

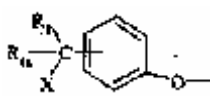
- термін "гетероциклічна група" означає моноциклічну або біциклічну, ароматичну або неароматичну групу, яка містить від одного до чотирьох однакових або різних гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки, необов'язково

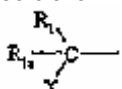
заміщену однією або більше однаковими або різними групами, вибраними з галогену, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, оксо-, тіоксо-, карбокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)ацилу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкокси, гідрокси, ціано, нітро, аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами), аміноссульфонілу (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами) і (C₁-C₆)алкілсульфоніламіно,

- термін "арильна група", як повинно розумітись, означає моноциклічну ароматичну групу або біциклічну групу, в якій щонайменше одне з кілець є ароматичним, необов'язково заміщену однією або більше однаковими або різними групами, вибраними з галогену, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу (необов'язково заміщеного однією або більше гідроксигрупами), лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкоксикарбонілу, оксо-, тіоксо-, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілію, карбокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)ацилу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкокси, гідрокси, ціано, нітро, аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними або лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)ацильними групами), амінокарбонілу (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами), аміноссульфонілу (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами), моно- або ді-(трифторметилсульфоніл)аміно, PO(OR_a)(OR_b) (де R_a і R_b, які можуть бути однаковими або різними, являють собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу), бензилокси і фенілу (необов'язково заміщених однією або більше однаковими або різними групами, вибраними з галогену, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)пергалоалкілу, гідрокси або лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси).

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

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


Група  переважно знаходиться у положенні в фенолі, який її містить. Перевага віддається R_{1a} і R₂ групам, які являють собою атоми водню.

Група  переважно знаходиться у мета- або пара-положенні структури фенокси кільця, яке її містить.

X переважно являє собою NR₆R₇ або S(O)_nR₈ групу або гетероциклічну групу.

Більш конкретно, група X переважно являє собою NR₆R₇ групу, де R₆ являє собою атом водню або S(O)_nR₈ групу і R₇ являє собою атом водню, такий як, наприклад, групи NHSO₂Me, NHSO₂iPr, NHSO₂CF₃, NH₂.

Переважні сполуки винаходу являють собою сполуки, де A являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд -CHR₃-

групою, утворює кільце , де m являє собою 1, 2 або 3, переважно 1.

Переважні сполуки винаходу являють собою:


{3-[(5,5-діоксидо-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}метанамін,

N-{3-[(5,5-діоксидо-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)-окси]бензил}метансульфонамід,

N-{4-[(5,5-діоксидо-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)-окси]бензил}метансульфонамід.

Винахід також відноситься до способів приготування сполук формули (I).

Спосіб приготування сполук формули (I), де A являє собою NR₄ групу або A являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд CHR₃

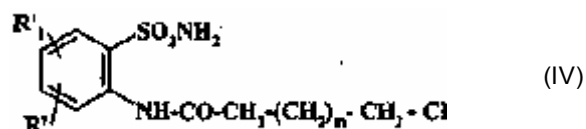
групою, утворює кільце , де m являє собою 1, 2 або 3, який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):

де:

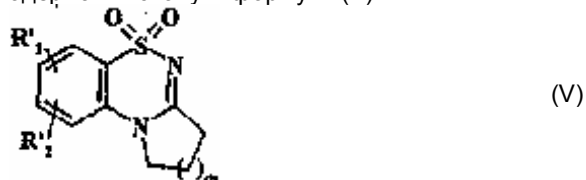
R₁ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу, R₂ являє собою атом водню, атом галогену або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу, яку: (а) або піддають реакції з кислотним хлоридом формули (III) у присутності основи, у середовищі тетрагідрофурану або ацетонітрилу:

Cl-CH₂-(CH₂)_m-CH₂-COCl (III)

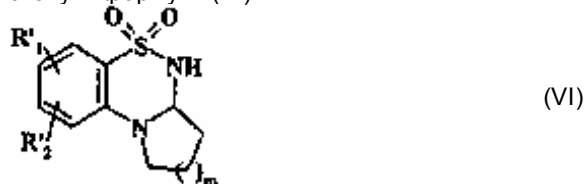
де m є таким, як визначено для формули (I), для одержання сполуки формули (IV):



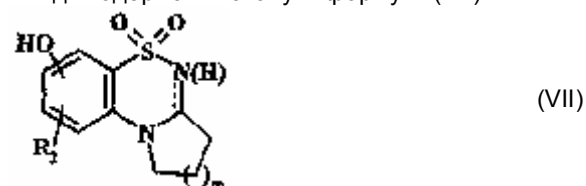
де R₁ і R₂ є такими, як визначено вище, яку потім циклізують у середовищі основи для одержання сполуки формули (V):



де R₁, R₂ і m є такими, як визначено вище, яку необов'язково піддають відновленню, у середовищі спирту або диметилформаміду, у присутності боргідриду натрію, для одержання сполуки формули (VI):



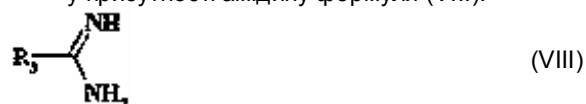
де R₁, R₂ і m є такими, як визначено вище, де сполуку формули (V) або (VI) піддають дії триброміду бору для одержання сполуки формули (VII):



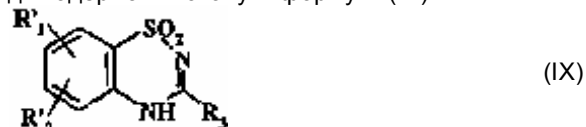
де R₂ є таким, як визначено для формули (I), і m є таким, як визначено вище,

(b) або циклізують:

- у присутності амідину формули (VIII):



де R₃ є таким, як визначено для формули (I), для одержання сполуки формули (IX):



де R₁, R₂ і R₃ є такими, як визначено вище, яку:

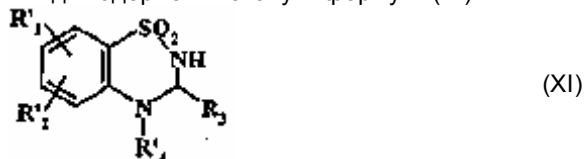
- або відновлюють, використовуючи металевий гідрід, для одержання сполуки формули (X):



де R₁, R₂ і R₃ є такими, як визначено вище, - або алкілюють шляхом дії сильної основи у присутності алкілюючого агента R'₄X, де R'₄ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну

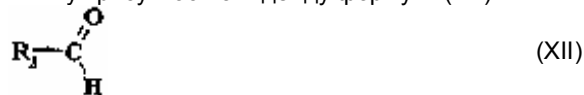
групу і X являє собою атом галогену, і потім відновлюють

для одержання сполуки формули (XI):



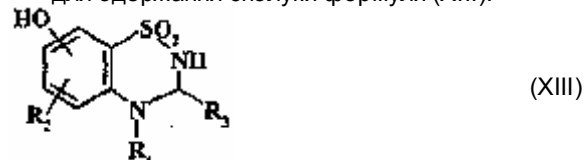
де R₁, R₂, R₃ і R₄ є такими, як визначено вище,

- у присутності альдегіду формули (XII):



де R₃ є таким, як визначено для формули (I), для одержання сполуки формули (X), описаної вище, де сполуку формули (X) або (XI)

групу R₁ і, коли група R₂ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу, групу R₂ перетворюють у гідроксигрупу для одержання сполуки формули (XIII):



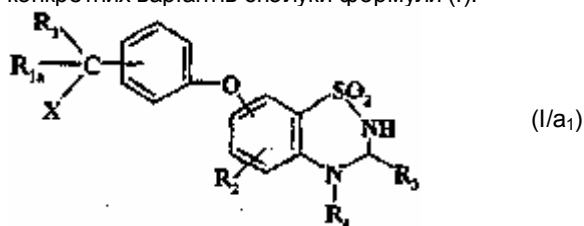
де R₂, R₃ і R₄ є такими, як визначено для формули (I),

де сполуку формули (VII) або (XIII) піддають реакції з бороною кислотою сполуки формули (XIV):

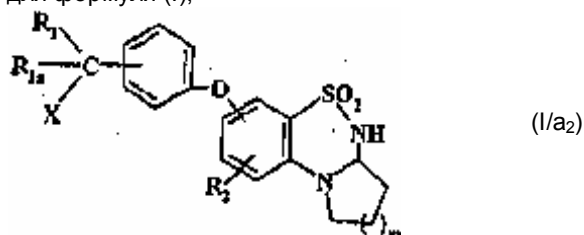


де R'' являє собою ціано групу або R₁R_{1a}XC-групу як визначено для формули (I),

для одержання (після необов'язкового перетворення групи R'', коли остання являє собою ціано групу, у NR₆R₇ групу як визначено для формули (I)) сполуки формули (I/a₁) або (I/a₂), конкретних варіантів сполуки формули (I):



де R₁, R_{1a}, R₂, R₃, R₄ і X є такими, як визначено для формули (I),



де R₁, R_{1a}, R₂, m і X є такими, як визначено для формули (I),

де сполуки формул (I/a₁) і (I/a₂):

очищують, якщо необхідно, відповідно до звичайної техніки очищення, розділяють, якщо бажано, на їх ізомери відповідно до звичайної техніки розділення і перетворюють, якщо бажано, у їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

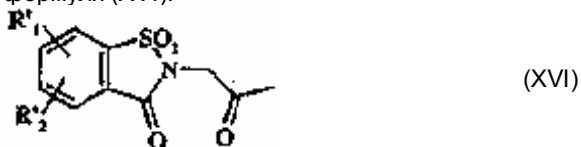
Спосіб приготування сполук формули (I), де A являє собою CR₄R₅ групу, який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (XV):



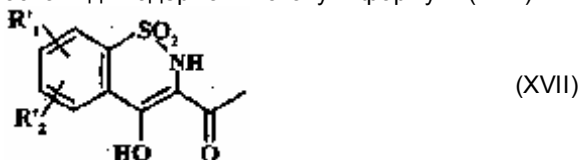
де:

R₁ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу,

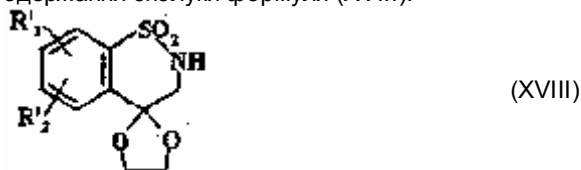
R₂ являє собою атом водню, атом галогену або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксигрупу, яку піддають дії хлорацетону у присутності диметилформаміду для одержання сполуки формули (XVI):



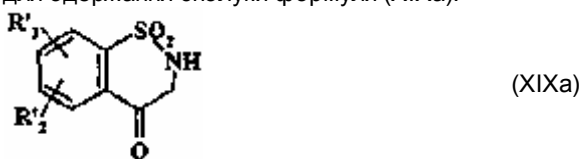
де R₁ і R₂ є такими, як визначено вище, яку піддають перегрупуванню у середовищі основи для одержання сполуки формули (XVII):



де R₁ і R₂ є такими, як визначено вище, яку деацетилують шляхом нагрівання зі зворотним холодильником у середовищі бензолу у присутності надлишку етиленгліколю і каталітичної кількості p-толуолсульфонової кислоти для одержання сполуки формули (XVIII):



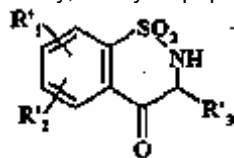
де R₁ і R₂ є такими, як визначено вище, яку піддають гідролізу у середовищі кислоти для одержання сполуки формули (XIXa):



де R₁ і R₂ є такими, як визначено вище, атом азоту якої необов'язково, в залежності від природи групи R₃, що є бажаною, захищають захисною групою і яку потім, після обробки сильною основою, обробляють сполукою формули R₃-P»

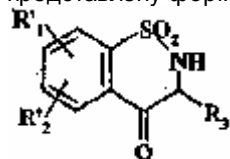
де R'_3 являє собою лінійну або розгалужену (C_1 - C_6)алкілну групу або (C_3 - C_7)циклоалкілну групу і R являє собою відхідну групу,

для одержання, після зняття захисту атома азоту, сполуки формули (XIX'a):



(XIX'a)

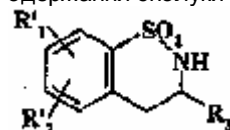
де R'_1 , R'_2 і R'_3 є такими, як визначено вище, де сполуку формули (XIXa) або (XIX'a), представлену формулою (XIX):



(XIX)

де R'_1 і R'_2 є такими, як визначено вище, і R_3 є таким, як визначено для формули (I):

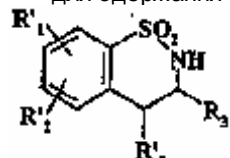
- або піддають каталітичному відновленню для одержання сполуки формули (XX):



(XX)

де R'_1 і R'_2 є такими, як визначено вище, - або перетворюють дією гідриду у спирт, гідроксигрупу якої перетворюють в атом галогену дією відповідного реагенту

для одержання сполуки формули (XXI):

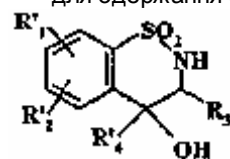


(XXI)

де R'_1 , R'_2 і R_3 є такими, як визначено вище, і R'_5 являє собою атом галогену,

- або піддають дії магнійорганічної сполуки R'_4MgBr , де R'_4 являє собою лінійну або розгалужену (C_1 - C_6)алкілну групу,

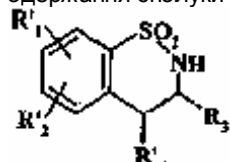
для одержання сполуки формули (XIXb):



(XIXb)

де R'_1 , R'_2 , R_3 і R'_4 є такими, як визначено вище, де сполуку формули (XIXb)

- або піддають каталітичному відновленню для одержання сполуки формули (XXII):

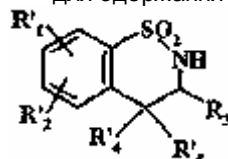


(XXII)

де R'_1 , R'_2 , R_3 і R'_4 є такими, як визначено вище,

- або її гідроксигрупу перетворюють в атом галогену дією відповідного реагенту

для одержання сполуки формули (XXIII):

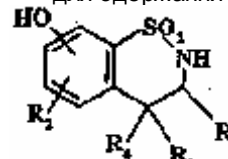


(XXIII)

де R'_1 , R'_2 , R_3 і R'_4 є такими, як визначено вище, і R'_5 являє собою атом галогену,

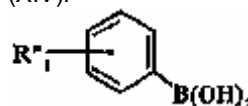
де сполуки формул (XX) - (XXIII), групу R'_1 і, коли група R'_2 являє собою лінійну або розгалужену (C_1 - C_6)алкоксигрупу, групу R'_2 перетворюють у гідроксигрупу

для одержання сполуки формули (XXIV):



(XXIV)

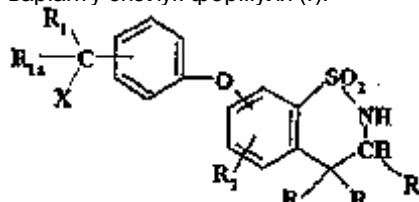
де R_2 , R_3 , R_4 і R_5 є такими, як визначено для формули (I), де сполуку формули (XXIV) піддають реакції з бороною кислотою сполуки формули (XIV):



(XIV)

де R''_1 являє собою ціано групу або $R_1R_{1a}XC$ -групу як визначено для формули (I),

для одержання (після необов'язкового перетворення групи R''_1 , коли остання являє собою ціано групу, у NR_6R_7 групу як визначено для формули (I)) сполуки формули (I/b), конкретного варіанту сполук формули (I):



(I/b)

де R_1 , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і X є такими, як визначено для формули (I),

де сполуку формули (I/b) очищують, якщо необхідно, відповідно до звичайної техніки очищення, розділяють, якщо бажано, на її ізомери відповідно до звичайної техніки розділення і перетворюють, якщо бажано, у її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять, як активний інгредієнт, сполуку формули (I) з одним або більше відповідними, інертними, нетоксичними експіцієнтами. Серед фармацевтичних композицій відповідно до винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які прийнятні для орального, парентерального (внутрішньовенного або підшкірного) або назального введення, таблетки або драже, під'язикові таблетки, желатинові капсули, коржикі, супозиторії, креми, мазі, дермальні гелі, ін'єктовані препарати, питні суспензії і т.д.

Прийнятне дозування може розрізнятися в залежності від природи і складності захворювання, шляху введення, віку і ваги пацієнта і знаходиться в діапазоні від 1 до 500мг на день за одне або більше введень.

Наступні приклади демонструють даний винахід і жодним чином не обмежують його об'єму.

Як вихідні матеріали використовують продукти, які відомі або виготовляються відповідно до відомих способів приготування.

Структури сполук, описані у Прикладах, були визначені відповідно до звичайної спектrophотометричної техніки (інфрачервоне випромінювання, ЯМР, мас-спектрометрія,...).

Приклад 1: 3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл метанамін гідрохлорид

Стадія А: 2,3-Дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-ол 5,5-діоксид

Розчин BBr_3 (68,75ммол) у 25мл метиленхлориду краплями додавали до розчину, охолодженого до 0°C, 27,5ммол 7-метокси-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксиду у 350мл метиленхлориду. Перемішування здійснювали при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали у суміш льоду і води, і суспензію перемішували протягом 30хв. Осад відфільтровували, промивали декілька разів водою, фільтрували всмоктуванням і висушували у вакуумі для одержання очікуваного продукту.

Точка плавлення: >300°C

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	50,41	4,23	11,76	13,46
Знайдено	50,00	4,19	11,28	13,41

Стадія В: 3-[(5,5-Діоксидо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси] бензонітрил

Суспензію, яка складається з 7,06ммол продукту, одержаного на Стадії вище, 3-ціанофенілборонової кислоти (11,02ммол), ацетату міді(II) (11,02ммол), піридину (22,0ммол) і близько 500мг 4А молекулярних сит у 200мл метиленхлориду перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш розріджували шляхом додавання ще 100мл метиленхлориду і суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували і потім вміщували прямо на колонку силікагелю, яку елюювали системою метиленхлорид/метанол 95/5. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували і випаровували, і залишок додавали у невелику кількість етилового ефіру. Після відфільтровування твердий, очікуваний продукт відновлювали у формі білого порошку.

Точка плавлення: 229-233°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	60,17	3,86	12,38	9,45
Знайдено	59,42	3,96	12,29	9,63

Стадія С: 3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл метанамін гідрохлорид

112мг (2,95ммол) LiAlH_4 додавали, невеликими порціями, до розчину 0,58ммол продукту, одержаного на Стадії вище, у 20мл безводного ТГФ і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1год. Надлишок гідриду гідролізували шляхом послідовного додавання краплями 1,5мл ізопропанолу і 1,5мл насиченого водного розчину NaCl . Солі алюмінію відфільтровували і фільтрат випаровували досуха. Залишок хроматографували на колонці силікагелю, елюючи сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{водн. NH}_3$ 95/5/0,5. Після випаровування фракцій, які містять амін, додавали меренгу в ефірний HCl . Розчин випаровували досуха і залишок повторно розчиняли у мінімальній кількості ізопропанолу. Очікуваний продукт викристалізовували і відновлювали фільтруванням.

Точка плавлення: 145°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%	Cl%
Підраховано	53,47	5,28	11,00	8,40	9,28
Знайдено	53,09	5,34	10,65	8,30	9,30

Приклад 2: N-3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил метансульфонамід

Метансульфоновий ангідрид (0,20ммол), розчинений у 2мл CH_2Cl_2 , додавали краплями до розчину, охолодженого на льодяній бані, сполуки, одержаної у Прикладі 1 (0,136ммол) у 10мл CH_2Cl_2 , що містить 0,34ммол Et_3N . Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Реакційний розчин промивали водою і потім насичували NaCl і сушили над MgSO_4 . Після випаровування у вакуумі, залишок робили більш твердим шляхом порошкування в етиловому ефірі для одержання вказаного у заголовку продукту після фільтрування.

Точка плавлення: 183-190°C.

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	51,06	5,00	9,92	15,14
Знайдено	51,09	5,33	9,58	15,55

Наступні Приклади готували відповідно до методик, описаних у Прикладах 1 або 2, починаючи з відповідних вихідних матеріалів.

Приклад 3: N-3-[5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил ацетамід

Точка плавлення: 58°C.

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	58,90	5,46	10,85	8,28
Знайдено	58,51	5,73	10,36	7,82

Приклад 4: N-(1-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл} етил)ацетамід

Приклад 5: N-(1-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}-1-фторетил)ацетамід

Приклад 6: 3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил ізопропіл сульфон

Приклад 7: 1-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}етил ізопропіл сульфон

Приклад 8: 1-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}-1-фторетилізопропілсульфон

Приклад 9: N-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}(трифтор)метансульфонамід

Точка плавлення: 104-113°C.

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	45,28	3,80	8,80	13,43
Знайдено	46,20	3,87	8,58	13,84

Приклад 10: N-(1-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}етил)(трифтор)метансульфонамід

Приклад 11: N-(1-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}-1-фторетил)(трифтор)метансульфонамід

Приклад 12: N-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}-N-метилбензамід

Приклад 13: N-(1-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}етил)-N-метилбензамід

Приклад 14: N-(1-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}-1-фторетил)-N-метилбензамід

Приклад 15: 7-{[3-(1Н-Імідазол-4-іл)метил]фенокси}-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Приклад 16: 7-{3-[1-(1Н-Імідазол-4-іл)етил]фенокси}-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Приклад 17: 7-{3-[1-Фтор-1-(1Н-Імідазол-4-іл)етил]фенокси}-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Приклад 18: N-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}пропан-2-сульфонамід

Точка плавлення: 112-118°C.

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	53,20	5,58	9,31	14,20
Емпірично %	53,36	5,80	9,24	14,52

Приклад 19: 7-{3-(1Н-Пірол-1-ілметил)фенокси}-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

200мг (0,58ммол) продукту, одержаного у Прикладі 1, у формі вільного аміну, і 105μл

(0,81ммол) 2,5-диметокситетрагідрофурану додавали до двофазної суміші 2,5мл води, 0,95мл АсОН і 2,85мл дихлор-1,2-етану. Суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин, дозволяли охолонути до температури навколишнього середовища і екстрагували CH₂Cl₂. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaCl і сушили над MgSO₄. Очікуваний продукт очищували на колонці силікагелю (CH₂Cl₂/гептан 75/25).

Точка плавлення: 150-152°C.

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	63,78	5,35	10,63	8,11
Емпірично %	63,65	5,28	10,38	8,41

Приклад 20: 1-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}метанамінгідрохлорид

Використовують ту ж методику, що і для Прикладу 1, заміщуючи 3-ціанофенілборонову кислоту на Стадії В ізомером 4-ціанофенілборонової кислоти. Точка плавлення: 165-172°C.

	C	H	N	S	Cl
Теоретично %	53,47	5,28	11,00	8,40	9,28
Емпірично %	54,08	5,16	10,46	8,25	9,42

Приклад 21: N-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}метансульфонамід

Використовують ту ж методику, що і для Прикладу 2, починаючи зі сполуки, одержаної у Прикладі 20.

Точка плавлення: 165-172°C.

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	51,05	5,00	9,92	15,14
Емпірично %	51,24	5,45	9,17	14,94

Два енантіомери Прикладу 21 розділяли шляхом хіральної хроматографії на колонці Chiralpak AD®. Елюент: CH₃CN/iPrOH/DEA 1000/2/1. Два енантіомери зазначені у Прикладах 22 і 23 в порядку, в якому їх елюювали згідно з вищезазначеними умовами.

Приклад 22: N-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}метансульфонамід, енантіомер 1

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	51,05	5,00	9,92	15,14
Емпірично %	50,48	5,08	9,63	15,53

Приклад 23: N-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}метансульфонамід, енантіомер 2

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
--	---	---	---	---

Теоретично %	51,05	5,00	9,92	15,14
Емпірично %	50,77	5,06	9,70	15,47

Приклад 24: N-(4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси)бензил}ацетамід

Використовують ту ж методику, що і для Прикладу 2, заміщуючи метансульфоновий ангідрид ацетилхлоридом і використовуючи як вихідний матеріал амін, одержаний у Прикладі 20.

Точка плавлення: 158-161°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	58,90	5,46	10,85	8,28
Емпірично %	58,85	5,69	10,65	8,51

Приклад 25: N-(4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси)бензил}-2,2,2-трифторацетамід

Використовують ту ж методику, що і для Прикладу 2, заміщуючи метансульфоновий ангідрид трифтороцтовим ангідридом і використовуючи як вихідний матеріал амін, одержаний у Прикладі 20.

Точка плавлення: 136-138°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	51,70	4,11	9,52	7,26
Емпірично %	51,84	4,24	9,36	7,48

Приклад 26: N-(3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси)бензил}-4-фторбензамід

Використовують ту ж методику, що і для Прикладу 2, заміщуючи метансульфоновий ангідрид хлоридом 4-фторбензоїлу і використовуючи як вихідний матеріал амін, одержаний у Прикладі 20.

Точка плавлення: 104-108°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	61,66	4,74	8,99	6,86
Емпірично %	61,41	4,81	8,72	6,66

Приклад 27: 7-[4-(1Н-Тетразол-5-ілметил)фенокси]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Стадія А: {4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}ацетонітрил

Суспензію, яка містить 1,15г (4,77ммол) 2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-олу 5,5-діоксид, 1,00г (6,21ммол) [4-(ціанометил)феніл]-боронової кислоти, 1,3г (7,15ммол) ацетату міді(II), 1,16мл (14,31ммол) піридину і близько 500мг 4Å молекулярних сит у 200мл метиленхлориду, перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розріджували додаванням ще 100мл метиленхлориду і суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували і потім вміщували прямо

на колонку силікагелю, яку елюювали системою метиленхлорид/метанол 99/1. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували і випаровували, і залишок додавали у невелику кількість етилового ефіру. Після відфільтровування твердий, вказаний у заголовку продукт одержували у формі бежевого порошку.

Точка плавлення: 156-158°C

Стадія В: 7-[4-(1Н-Тетразол-5-ілметил)фенокси]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Суспензію 300мг (0,844ммол) одержаного на Стадії А продукту, 164мг (2,53ммол) азида натрію і 113мг (2,11ммол) NH₄Cl у 3мл DMF перемішували при 110°C протягом 24 годин. Реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища і виливали її у 20мл 1N HCl. Проводили екстрагування (AcOEt), сушіння (MgSO₄) і випаровування досуха. Залишок порошокували у Et₂O і осад відфільтровували для одержання вказаного у заголовку продукту.

Точка плавлення: 209-212°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	54,26	4,55	21,09	8,05
Емпірично %	54,18	4,44	20,67	8,05

Приклад 28: 3-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси)бензил}-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-тіон

Стадія А: 2-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}-N'-гідроксіетанімідамід

2,51мл (18,0ммол) триетиламіну додавали до розчину 1,25г (18,0ммол) гідроксиламін гідрохлориду у 4мл DMSO і суспензію перемішували протягом 10хв. Осад відфільтровували і фільтрат концентрували. 992мг (3,00ммол) продукту Стадії А Прикладу 27 додавали до фільтрату і розчин перемішували при 75°C протягом 1 години 30хв. Розчину давали охолонути до температури навколишнього середовища, і осад реакційної суміші заміняли, використовуючи воду. Осад відфільтровували для одержання вказаного у заголовку продукту.

Стадія В: 3-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-тіон

348мг (1,95ммол) 1,1'-тіокарбонілдіімідазолу і потім 530μл (3,516ммол) ДБУ додавали до суспензії одержаного на Стадії А продукту (330мг, 0,85ммол) у 8мл CH₃CN. Реакційний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. 20мл 1N HCl додавали; проводили екстрагування (CH₂Cl₂), промивання (насиченим NaCl), сушіння (MgSO₄) і випаровування досуха. Вказаний у заголовку продукт одержували у формі жовтого воску, який використовували у сирому вигляді на наступній Стадії.

Стадія С: 3-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}-1,2,4-оксадіазол-5(4Н)-тіон

Одержаний на Стадії В продукт (290мг, 0,68ммол) в етанолі (12мл) у присутності NaBH_4 (77мг, 2,03ммол) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1год. Додавали 10мл 1N HCl і проводили екстрагування (CH_2Cl_2). Вказаний у заголовку продукт очищували шляхом хроматографії на колонці силікагелю ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1).

Точка плавлення: 124-126°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	53,01	4,21	13,01	14,90
Емпірично %	53,05	4,37	12,32	15,20

Приклад 29: N-(1-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}етил)метансульфонамід

Стадія А: 1-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}етанол

Суспензію, яка містить 3,0г (12,48ммол) 2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с]-[1,2,4]бензотіадіазин-7-олу 5,5-діоксид, 3,18г (18,73ммол) (4-ацетилфеніл)боронової кислоти, 3,42г (18,82ммол) ацетату міді(II), 3,03мл (37,15ммол) піридину і близько 500мг 4Å молекулярних сит у 150мл метиленхлориду перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розріджували додаванням ще 100мл метиленхлориду і суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували і потім вміщували прямо на колонку силікагелю, яку елюювали системою CH_2Cl_2 /ацетон 99/1. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували і випаровували, і залишок додавали в етиловий ефір. Після відфільтровування твердий, вказаний у заголовку продукт відновлювали у формі білого порошку.

Точка плавлення: 152-154°C

Стадія В: (1-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}етил)амін

1,65мл (5,63ммол) ізопропоксиду титану(IV) додавали краплями до розчину 1,0г (2,80ммол) одержаного на Стадії А продукту у 5мл 7N аміачного метанолу. Перемішування проводили при температурі навколишнього середовища протягом ночі, додавали 424мг (11,20ммол) NaBH_4 і перемішування продовжували ще протягом 2год. Осад реакційної суміші здійснювали шляхом додавання води (2-3мл); білий осад відфільтровували. Фільтрат відкладали. Сад суспендували у AcOEt , перемішування проводили протягом 30 хвилин і проводили фільтрування. Фільтрат об'єднували з першим фільтратом і продовжували виділення AcOEt . Органічні фази об'єднували, промивали (насиченим NaCl), сушили (MgSO_4) і випаровували у вакуумі для одержання вказаного у заголовку продукту.

Стадія С: N-(1-{4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}етил)метансульфонамід

Використовують ту ж методику, що і для Прикладу 2, використовуючи як вихідний матеріал продукт зі стадії В вище.

Точка плавлення: 122-127°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	52,16	5,30	9,60	14,66
Емпірично %	51,93	5,81	9,32	14,59

Приклад 30: N-(1-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}етил)метансульфонамід

Використовують ту ж методику, що і для Стадії А, В і С Прикладу 29, заміщуючи (4-ацетилфеніл)боронову кислоту на Стадії А (3-ацетилфеніл)бороною кислотою.

Точка плавлення: 83-84°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	52,16	5,30	9,60	14,66
Емпірично %	52,03	5,28	9,20	14,81

Приклад 31: N-(4-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил)-N-метилметансульфонамід

Суспензію, яка містить 5,74мг (3,37ммол) 2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-олу 5,5-діоксид, 926мг (4,04ммол) (4-{[метил(метилсульфоніл)аміно]метил}феніл)боронової кислоти, 920мг (5,06ммол) ацетату міді(II), 817μл (10,10ммол) піридину і близько 4г 4Å молекулярних сит у 50мл CH_2Cl_2 перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, промиваючи $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1/1). Фільтрат концентрували і потім вміщували прямо на колонку силікагелю, яку елюювали системою $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5. Фракції, які містять очікуваний продукт, об'єднували і випаровували, і залишок додавали в етиловий ефір. Після відфільтровування твердий, вказаний у заголовку продукт відновлювали у формі білого порошку.

Точка плавлення: 142-144°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	52,16	5,30	9,60	14,66
Емпірично %	51,99	5,55	9,43	14,66

Приклад 32: {3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил} диметиламін

Стадія А: Метил 3-[(5,5-Діоксидо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензоат

Використовують ту ж методику, що і для Стадії В Прикладу 1, використовуючи як вихідні матеріали сполуку, одержану на Стадії А Прикладу 1, і [3-(метоксикарбоніл)феніл]боронову кислоту.

Точка плавлення: 211-214°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	58,06	4,33	7,52	8,61
Емпірично %	57,70	4,54	7,29	8,37

Стадія В: 3-[3-(Аміносультоніл)-4-(2-оксипіролідін-1-іл)феноксифенокси]бензойна кислота

Суспензію одержаного на Стадії А продукту (1,1г, 2,55ммол) у 18мл 1N NaOH нагрівали при 95°C до одержання розчину. Розчину давали охолонути до температури навколишнього середовища, ацилювали з 1N HCl і екстрагували (CH₂Cl₂). Органічні фази об'єднували, промивали (насиченим NaCl), сушили (MgSO₄) і випаровували. Залишок порошували у Et₂O; вказаний у заголовку продукт випадав в осад, і його відновлювали фільтруванням.

Стадія С: 3-[(2,3-Дигідро-5,5-діоксидо-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензойна кислота

Суспензію одержаного на Стадії В продукту (850мг, 2,26ммол) у 25мл ТГФ у присутності 675μл (4,52ммол) ДБУ нагрівали із зворотним холодильником протягом 1год. Їй давали охолонути до температури навколишнього середовища і ацилювали з 1N HCl, і білий осад, відповідний вказаному у заголовку продукту, відфільтровували.

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	56,98	3,94	7,82	8,95
Емпірично %	57,15	4,13	7,68	9,16

Стадія D: 3-[(5,5-Діоксидо-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]-N,N-диметилбензамід

До суспензії одержаного на Стадії С продукту (1,40г, 3,91ммол) у 20мл CH₂Cl₂ додавали 2 краплі DMF і потім, краплями, 684μл (7,81ммол) оксалілхлориду, розрідженого 2мл CH₂Cl₂. Перемішування проводили при температурі навколишнього середовища протягом 2год. 30хв.; проводили випаровування досуха; залишок додавали у 15мл CH₂Cl₂; додавали 1,1мл (7,81ммол) Et₃N і потім 2,94мл (5,87ммол) 2М розчину диметиламіну у ТГФ. Перемішування проводили при температурі навколишнього середовища протягом 1год. Реакційну суміш ацилювали з 0,5N HCl і екстрагували (CH₂Cl₂). Органічні фази об'єднували, промивали (насиченим NaCl), сушили (MgSO₄) і випаровували. Залишок порошували у Et₂O; вказаний у заголовку продукт випадав в осад, і його відновлювали фільтруванням.

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	59,21	4,97	10,90	8,32
Емпірично %	59,23	5,09	10,47	7,97

Стадія E: {3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}диметиламін

3,72мл (3,72ммол) 1М розчину LiAlH₄ у ТГФ додавали краплями до суспензії 577мг (1,49ммол) одержаного на Стадії D продукту у 20мл ТГФ. Спостерігали, як реакційна суміш перетворюється в розчин, і перемішування проводили при

температурі навколишнього середовища протягом 3год. Надлишок гідриду гідролізували шляхом додавання краплями води доти, доки не припинялось виділення газу. Суспензію перемішували протягом 10хв., додавали 20мл води і проводили екстрагування AcOEt. Органічні фази об'єднували, промивали (насиченим NaCl), сушили (MgSO₄) і випаровували, і залишок хроматографували на колонці силікагелю (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) для одержання вказаного у заголовку продукту.

Точка плавлення: 122°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
Теоретично %	61,10	6,21	11,25	8,59
Емпірично %	61,32	6,19	11,06	8,52

Фармакологічні дослідження продуктів за даним винаходом

Дослідження збуджувальних токів, викликаних AMPA в ооцитах Xenopus

а - Спосіб:

мРНК одержували з кори головного мозку самців щурів Wistar способом гуанідин тіоціанат/фенол/хлороформ. Полі (A⁺) мРНК відділяли хроматографією на оліго-dT целюлозі та ін'єктували при рівні 50нг на ооцит. Ооцити інкубували протягом 2-3 днів при 18°C, щоб дозволити експресію рецепторів, і потім зберігали при 8-10°C.

Проводили електрофізіологічну реєстрацію у камері Plexiglass® при 20-24°C 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 інкубації і електричний струм вимірювали в кінці періоду введення. AMPA використовували у концентрації 10μM. Для кожної досліджуваної сполуки визначали концентрацію, яка подвоює (EC2X) або збільшує у п'ять разів (EC5X) силу струму, викликаного самим AMPA (від 5 до 50nA).

б - Результати:

Сполуки за даним винаходом підсилюють збуджувальні ефекти AMPA до дуже значних рівнів і їх активність є дуже переважною у порівнянні зі сполуками, на які є посилання. Сполука Прикладу 1, особливо, має значення EC2X на рівні 3,5μM і значення EC5X на рівні 9,2μM, сполука Прикладу 2 має значення EC2X на рівні 0,35μM і значення EC5X на рівні 2,6μM і сполука Прикладу 21 має значення EC2X на рівні 0,1μM і значення EC5X на рівні 0,56μM.

Фармакологічна композиція:

Формула для приготування 1000 таблеток, кожна з яких містить 100мг N-{3-[(5,5-діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензил}матенсульфонамід

(Приклад 2)	100g
гідроксипропілцелюлоза	2g
пшеничний крохмаль	10g
лактоза	100g

29

стеарат магнію
тальк

82182

3g
3g.

30