



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82183 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/542

A61P 25/00

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 43/00

C07D 513/04 (2006.01)

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

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

1

2

(21) 20040604527

(22) 10.06.2004

(24) 25.03.2008

(31) 03.07117

(32) 13.06.2003

(33) FR

(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

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

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ

(56) UA 78743; 15.09.2004

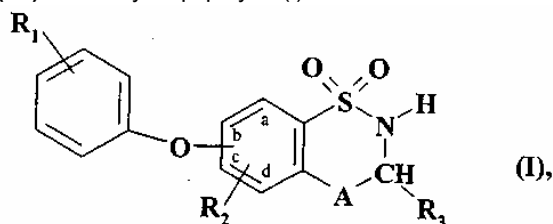
UA 0692484; 15.09.2004

EP 03/053978; 17.01.1996

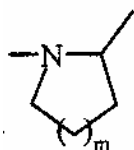
WO 03/053947; 03.07.2003

WO 99/42456; 26.08.1999

(57) 1. Сполука формули (I):



де:

R<sub>1</sub> являє собою гетероциклічну групу,R<sub>2</sub> являє собою атом водню,А являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд -CHR<sub>3</sub>-групою, утворює

кільце

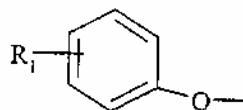
, де m являє собою 1,

R<sub>3</sub> являє собою атом водню, лінійну аборозгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу,

а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою,

при цьому гетероциклічна група означає моноциклічну, ароматичну або неароматичну групу, яка містить від одного до чотирьох однакових або різних гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки, необов'язково заміщену групою, вибраною з лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, оксо і тіоксо.

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



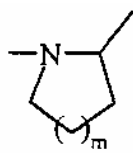
знаходиться у положенні b фенолі, який її містить.

3. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1 або 2, де R<sub>1</sub> являє собою моноциклічну гетероциклічну групу.4. Сполука формули (I) за п. 3, де R<sub>1</sub> являє собою ароматичну моноциклічну гетероциклічну групу.5. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, де R<sub>1</sub> являє собою тетразолільну, фурильну або оксазолільну групу.6. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-5, де R<sub>1</sub> знаходиться у мета-положенні структури фенокси кільця, яке її містить.7. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-5, де R<sub>1</sub> знаходиться у пара-положенні структури фенокси кільця, яке її містить.8. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, де А, разом з розташованою поряд -CHR<sub>3</sub>-

(13) C2

(11) 82183

(19) UA



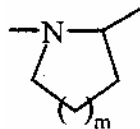
групою, утворює кільце  $(\text{---})_m$ , де  $m$  являє собою 1, 2 або 3, переважно 1.

9. Сполука формули (I), яка являє собою 7-[3-(1Н-тетразол-5-іл)фенокси]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид.

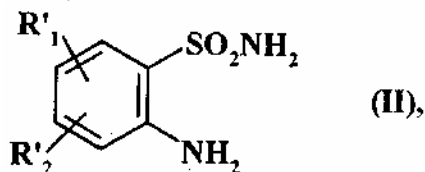
10. Сполука формули (I), яка являє собою 7-[3-(3-фурил)фенокси]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид.

11. Сполука формули (I), яка являє собою 7-[3-(1,3-оксазол-5-іл)фенокси]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин.

12. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, де А являє собою  $\text{NR}_4$  групу або А являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд -



$\text{CHR}_3$ -групою, утворює кільце  $(\text{---})_m$ , де  $m$  являє собою 1, 2 або 3, який відрізняється тим, що як вихідну сполуку використовують сполуку формули (II):



де:

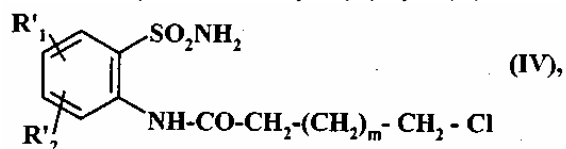
$R'_1$  являє собою лінійну або розгалужену ( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )алкоксигрупу,

$R'_2$  являє собою атом водню, атом галогену або лінійну або розгалужену ( $\text{C}_1\text{--C}_6$ )алкоксигрупу, яку:

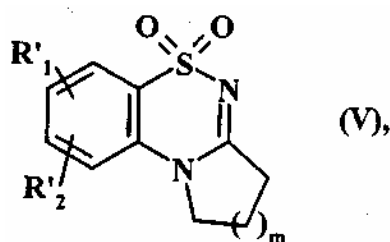
(а) або піддають реакції з кислотним хлоридом формули (III) у присутності основи, у середовищі тетрагідрофурану або ацетонітрилу:



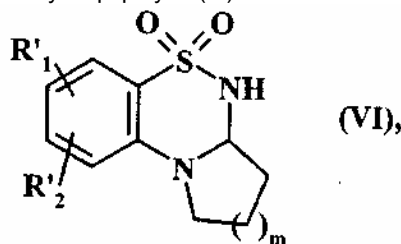
де  $m$  є таким, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (IV):



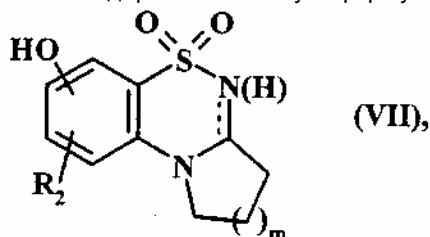
де  $R'_1$  і  $R'_2$  є такими, як визначено вище, яку потім циклізують у середовищі основи з одержанням сполуки формули (V):



де  $R'_1$ ,  $R'_2$  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):

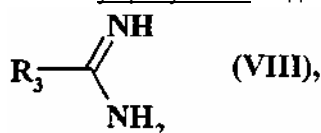


де  $R'_1$ ,  $R'_2$  і  $m$  є такими, як визначено вище, де сполуку формули (V) або (VI) піддають дії триброміду бору з одержанням сполуки формули (VII):

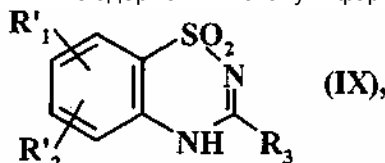


де  $R_2$  є таким, як визначено для формули (I), і  $m$  є таким, як визначено вище, (b) або циклізують:

- у присутності амідину формули (VIII):

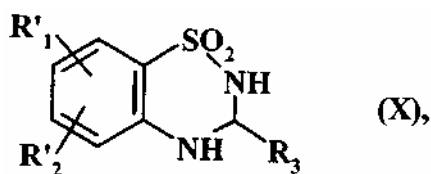


де  $R_3$  є таким, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (IX):



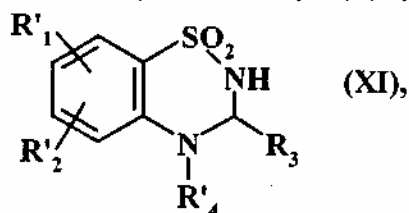
де  $R'_1$ ,  $R'_2$  і  $R_3$  є такими, як визначено вище, яку:

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



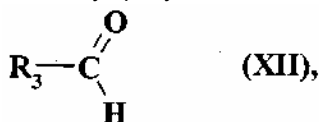
де R'1, R'2 і R3 є такими, як визначено вище,  
• або алкілюють шляхом дії сильної основи у присутності алкілюючого агента R'4X, де R'4 являє собою лінійну або розгалужену (C1-C6) алкілну групу, а X являє собою атом галогену, і потім відновлюють

з одержанням сполуки формули (XI):



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

- у присутності альдегіду формули (XII):

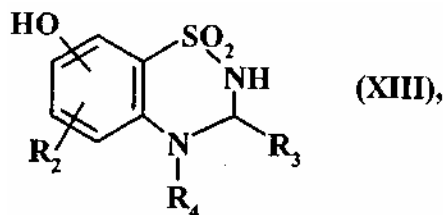


де R3 є таким, як визначено для формули (I),

з одержанням сполуки формули (X), описаної вище,

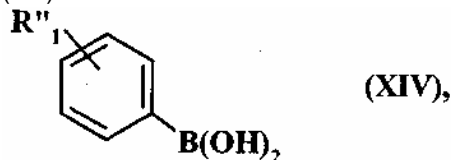
де у сполуці формули (X) або (XI) групу R'1 та, коли група R'2 являє собою лінійну або розгалужену (C1-C6) алкоксигрупу,

групу R'2 перетворюють на гідроксигрупи з одержанням сполуки формули (XIII):



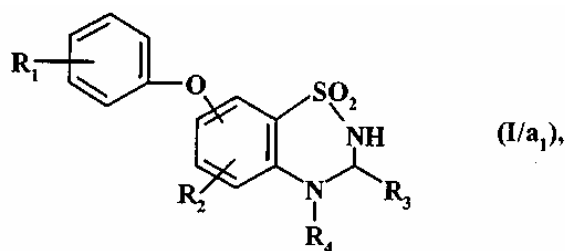
де R2, R3 і R4 є такими, як визначено для формули (I),

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

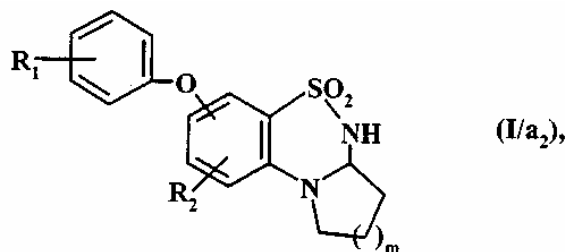


де R''1 являє собою ціаногрупу або гетероцикл,

з одержанням (після необов'язкового перетворення групи R''1, коли остання являє собою ціаногрупу, у відповідну тетразолільну групу) сполуки формули (I/a1) або (I/a2), конкретних варіантів сполуки формули (I):



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



де R1, R2 і m 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.

13. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, де A являє собою CR4R5 групу, який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (XV):

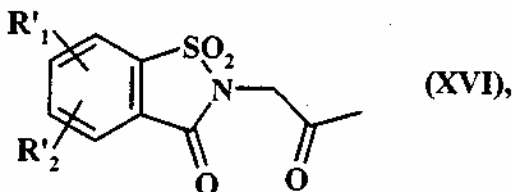


де:

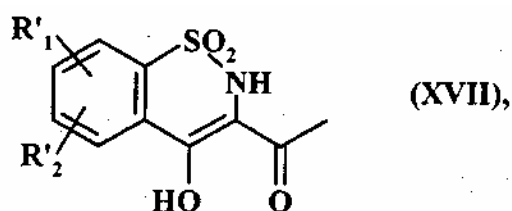
R'1 являє собою лінійну або розгалужену (C1-C6) алкоксигрупу,

R'2 являє собою атом водню, атом галогену або лінійну або розгалужену (C1-C6) алкоксигрупу,

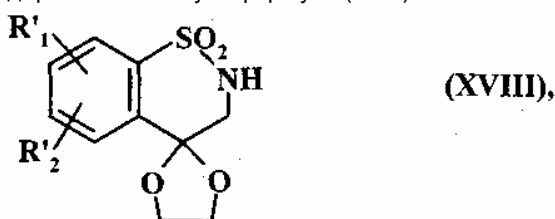
яку піддають дії хлорацетону у присутності диметилформаміду з одержанням сполуки формули (XVI):



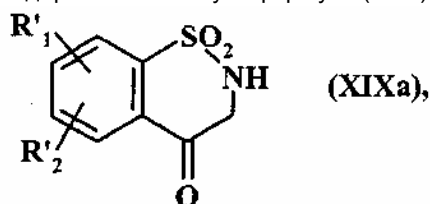
де R'1 і R'2 є такими, як визначено вище, яку піддають перегрупуванню у середовищі основи з одержанням сполуки формули (XVII):



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):



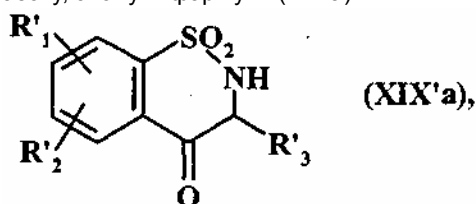
де R'1 і R'2 є такими, як визначено вище,  
яку піддають гідролізу у середовищі кислоти  
з одержанням сполуки формули (XIXa):



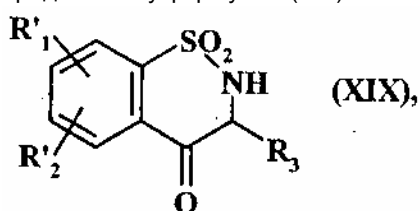
де R'1 і R'2 є такими, як визначено вище,  
атом азоту якої необов'язково, в залежності  
від природи групи R3, що є бажаною, захищають  
захисною групою і яку потім, після обробки  
сильною основою, обробляють сполукою формули  
R'3-P,

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)



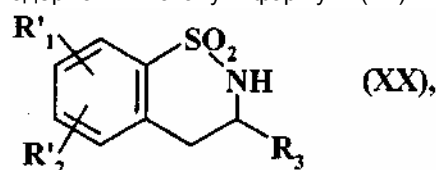
де R'1, R'2 і R'3 є такими, як визначено вище,  
де сполуку формули (XIXa) або (XIX'a),  
представлену формулою (XIX):



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

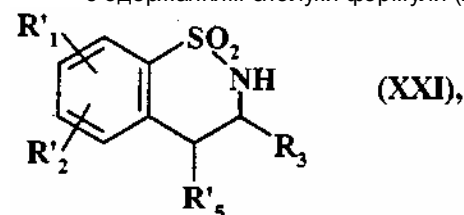
- або піддають каталітичному відновленню з

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

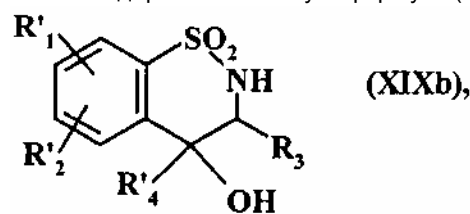
з одержанням сполуки формули (XXI):



де R'1, R'2 і R3 є такими, як визначено вище,  
і R'5 являє собою атом галогену,

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

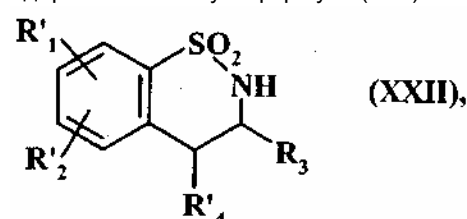
з одержанням сполуки формули (XIXb):



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

де сполуку формули (XIXb)

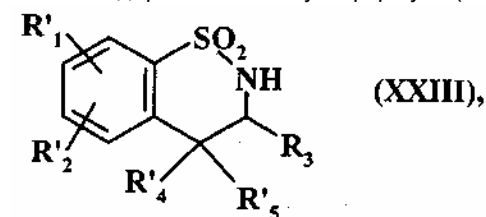
- або піддають каталітичному відновленню з  
одержанням сполуки формули (XXII):



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

- або її гідроксигрупу перетворюють в атом  
галогену дією відповідного реагенту

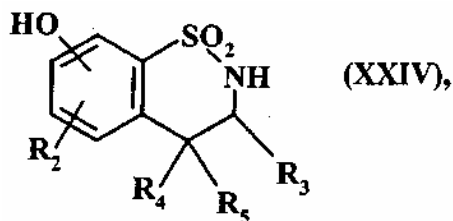
з одержанням сполуки формули (XXIII):



де R'1, R'2, R3 і R'4 є такими, як визначено  
вище, і R'5 являє собою атом галогену,

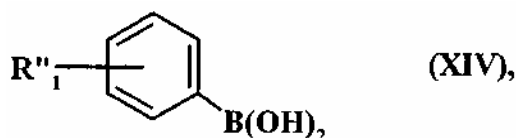
де сполуки формул (XX) - (XXII), групу R'1 і,  
коли група R'2 являє собою лінійну або

розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу, групу R'<sub>2</sub> перетворюють у гідроксигрупи з одержанням сполуки формули (XXIV):



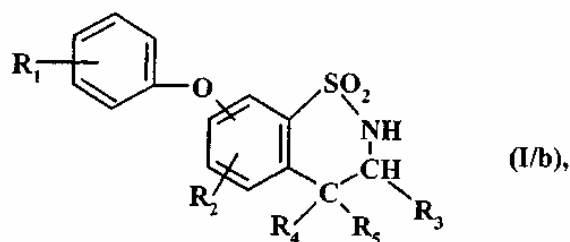
де R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> є такими, як визначено для формули (I),

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



де R''<sub>1</sub> являє собою ціаногрупу або гетероцикл,

з одержанням (після необов'язкового перетворення групи R''<sub>1</sub>, коли остання являє собою ціаногрупу, у відповідну тетразолільну групу) сполуки формули (I/b), конкретного варіанта сполуки формули (I):



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> 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.

14. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-11 у поєднанні з одним або більше інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними ексципієнтами або носіями.

15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-11, для застосування як лікарських засобів - модуляторів AMPA.

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. Патолофізіологічні 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].

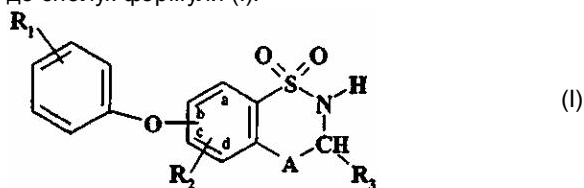
В літературі, сполуки, як мають структуру бензаміду, були описані як такі, що володіють тим же механізмом дії і покращують процес запам'ятовування [Synapse, 1993, 15, 326-329]. Сполука В А 74, зокрема, являє собою найбільш активний з нових фармакологічних агентів.

Нарешті, опис [патенту EP 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 Хантінгтона, шизофренією, наслідками гострих

нейродегенеративних захворювань, наслідками ішемії і наслідками епілепсії.

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



де:

R<sub>1</sub> являє собою гетероциклічну групу,

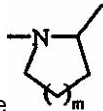
R<sub>2</sub> являє собою атом водню, атом галогену або гідроксигрупу,

A являє собою CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> групу або NR<sub>4</sub> групу,

R<sub>3</sub> являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілну групу,

R<sub>4</sub> являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілну групу, або

A являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд -CHR<sub>3</sub>-групою, утворює



кільце  $\text{---N---CH}_m\text{---}$ , де m являє собою 1, 2 або 3,

R<sub>5</sub> являє собою атом водню або галогену,

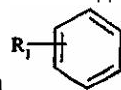
до їх енантіомерів і діастереоізомерів, а також до їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою,

термін "гетероциклічна група", як повинно розумітись, 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 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полігалоалкілу, лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонілу, оксо-, тіоксо-, карбокси, лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилу, лінійного або розгалуженого (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)полігалоалкокси, гідрокси, ціано, нітро, аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільними групами), аміносультонілу (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільними групами) і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсультоніламіно.

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  $\text{---O---}$  переважно знаходиться у положенні в фенолі, який її містить.

R<sub>1</sub> переважно являє собою моноциклічну гетероциклічну групу.

Найбільша перевага віддається R<sub>1</sub>, який являє собою ароматичну моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки і кисню, більш конкретно азоту і кисню, такі як, наприклад, тетразолільна, триазолільна, імідазолільна, піразолільна, піролілїна, піридилїна, фурилїна, оксазолїлїна і оксадіазолїлїна групи.

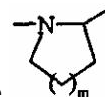
Також переважним є, коли R<sub>1</sub> являє собою моноциклічну гетероциклічну групу, яка містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, сірки і азоту, більш конкретно оксатіадіазолїлїна, дигідрооксатіадіазолїлїна і морфолінїлїна групи.

Переважно, група R<sub>1</sub> незаміщена або заміщена лінійною або розгалуженою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільною групою, такою як, наприклад, метальна група, або оксо- або тіоксогрупа.

Група R<sub>1</sub> переважно знаходиться у мета- або пара-положенні структури фенокси кільця, яке її містить.

Перевага віддається групі R<sub>2</sub>, яка являє собою атом водню.

Переважні сполуки за даним винаходом являють собою сполуки, де A являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд -CHR<sub>3</sub>-



групою, утворює кільце

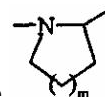
$\text{---N---CH}_m\text{---}$ , де m являє собою 1, 2 або 3, переважно 1.

Переважні сполуки за даним винаходом являють собою 7-[3-(1H-тетразол-5-іл)фенокси]-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид, 7-[3-(3-фурил)фенокси]-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид і 7-[3-(1,3-оксазол-5-іл)фенокси]-2,3,3a,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-c][1,2,4]бензотіадіазин.

Енантіомери, діастереоізомери і адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою переважних сполук за даним винаходом утворюють невід'ємну частину винаходу.

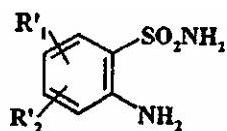
Винахід також відноситься до способів приготування сполук формули (I).

Спосіб приготування сполук формули (I), де A являє собою NR<sub>4</sub> групу або A являє собою атом азоту і, разом з розташованою поряд CHR<sub>3</sub>



групою, утворює кільце

$\text{---N---CH}_m\text{---}$ , де m являє собою 1, 2 або 3, який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):



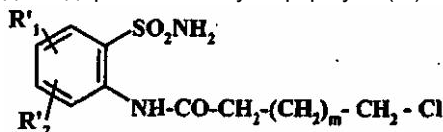
(II)

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

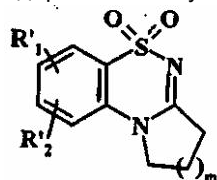


де  $m$  є таким, як визначено для формули (I), для одержання сполуки формули (IV):



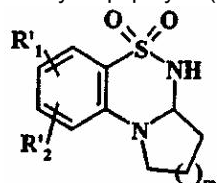
(IV)

де  $R'_1$  і  $R'_2$  є такими, як визначено вище, яку потім циклізують у середовищі основи для одержання сполуки формули (V):



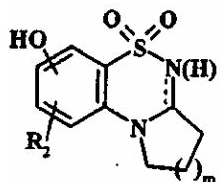
(V)

де  $R'_1$ ,  $R'_2$  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):



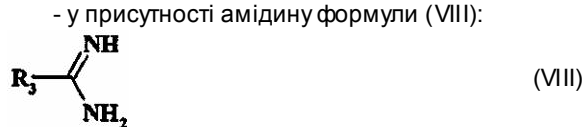
(VI)

де  $R'_1$ ,  $R'_2$  і  $m$  є такими, як визначено вище, де сполуку формули (V) або (VI) піддають дії триброміду бору для одержання сполуки формули (VII):



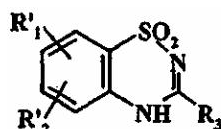
(VII)

де  $R_2$  є таким, як визначено для формули (I), і  $m$  є таким, як визначено вище, (b) або циклізують:



(VIII)

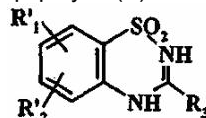
де  $R_3$  є таким, як визначено для формули (I), для одержання сполуки формули (IX):



(IX)

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

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

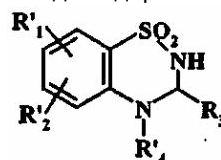


(X)

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 ( $C_1$ - $C_6$ )алкільную групу і  $X$  являє собою атом галогену, і потім відновлюють

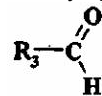
для одержання сполуки формули (XI):



(XI)

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

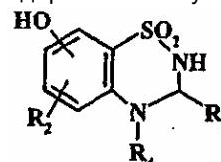
- у присутності альдегіду формули (XII):



(XII)

де  $R_3$  є таким, як визначено для формули (I), для одержання сполуки формули (X), описаної вище, де сполуку формули (X) або (XI)

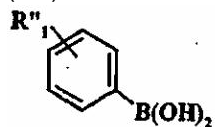
групу  $R'_1$  і, коли група  $R'_2$  являє собою лінійну або розгалужену ( $C_1$ - $C_6$ )алкоксигрупу, групу  $R'_2$  перетворюють у гідроксигрупи для одержання сполуки формули (XIII):



(XIII)

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

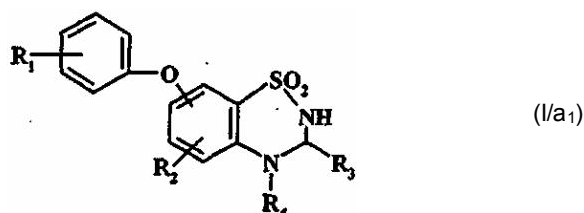
де сполуку формули (VII) або (XIII) піддають реакції з бороною кислотою сполуки формули (XIV):



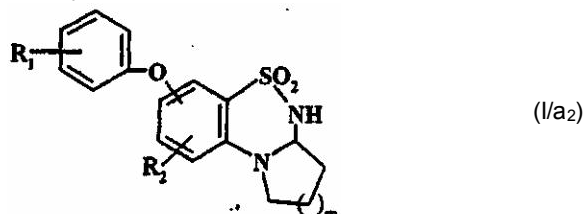
(XIV)

де  $R''_1$  являє собою ціано групу або гетероцикл,

для одержання (після необов'язкового перетворення групи  $R''_1$ , коли остання являє собою ціано групу, у відповідну тетразолільну групу) сполуки формули (I/a<sub>1</sub>) або (I/a<sub>2</sub>), конкретних варіантів сполуки формули (I):



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є такими, як визначено для формули (I),



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і m є такими, як визначено для формули (I),

де сполуки формул (I/a<sub>1</sub>) і (I/a<sub>2</sub>):

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.

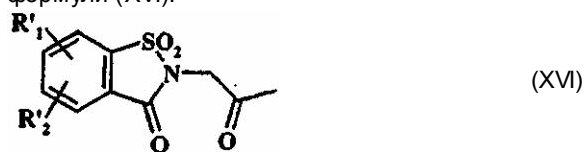
Спосіб приготування сполук формули (I), де A являє собою CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> групу, який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (XV):



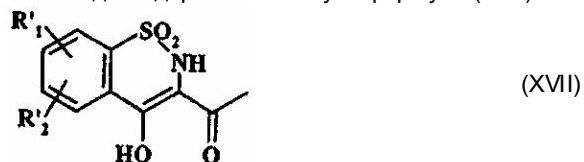
де:

R'<sub>1</sub> являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу,

R'<sub>2</sub> являє собою атом водню, атом галогену або лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу, яку піддають дії хлорацетону у присутності диметилформаміду для одержання сполуки формули (XVI):



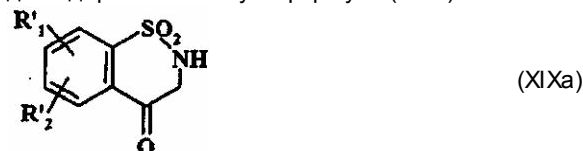
де R'<sub>1</sub> і R'<sub>2</sub> є такими, як визначено вище, яку піддають перегрупуванню у середовищі основи для одержання сполуки формули (XVII):



де R'<sub>1</sub> і R'<sub>2</sub> є такими, як визначено вище, яку деацетилують шляхом нагрівання зі зворотним холодильником у середовищі бензолу у присутності надлишку етиленгліколю і каталітичної кількості p-толуолсульфонові кислоти для одержання сполуки формули (XVIII):



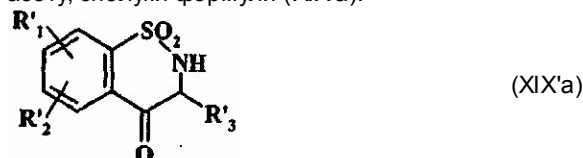
де R'<sub>1</sub> і R'<sub>2</sub> є такими, як визначено вище, яку піддають гідролізу у середовищі кислоти для одержання сполуки формули (XIXa):



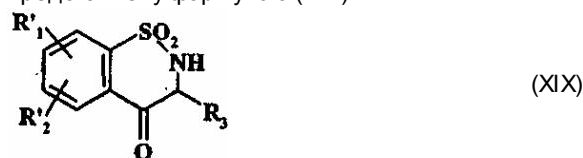
де R'<sub>1</sub> і R'<sub>2</sub> є такими, як визначено вище, атом азоту якої необов'язково, в залежності від природи групи R<sub>3</sub>, що є бажаною, захищають захисною групою і яку потім, після обробки сильною основою, обробляють сполукою формули R'<sub>3</sub>-P,

де R'<sub>3</sub> являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу або (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільну групу і P являє собою відхідну групу,

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

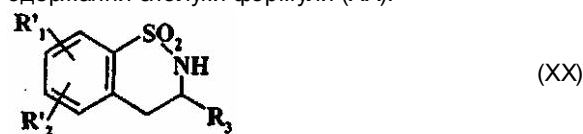


де R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> і R'<sub>3</sub> є такими, як визначено вище, де сполуку формули (XIXa) або (XIX'a), представлену формулою (XIX):



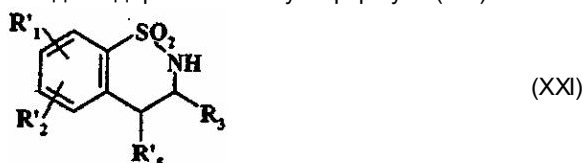
де R'<sub>1</sub> і R'<sub>2</sub> є такими, як визначено вище, і R<sub>3</sub> є таким, як визначено для формули (I):

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



де R'<sub>1</sub> і R'<sub>2</sub> 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):

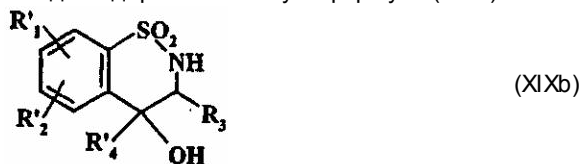


де R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> є такими, як визначено вище, і R'<sub>5</sub> являє собою атом галогену,

- або піддають дії магнійорганічної сполуки R'<sub>4</sub> MgBr, де R'<sub>4</sub> являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу,

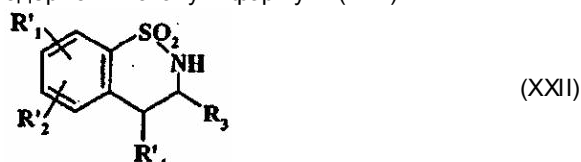


для одержання сполуки формули (XIXb):



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є такими, як визначено вище, де сполуку формули (XIXb)

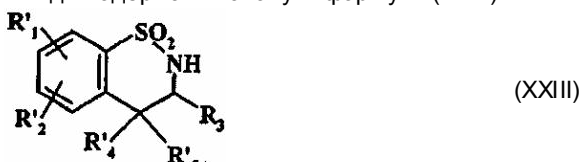
- або піддають каталітичному відновленню для одержання сполуки формули (XXII):



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є такими, як визначено вище,

- або її гідроксигрупу перетворюють в атом галогену дією відповідного реагенту

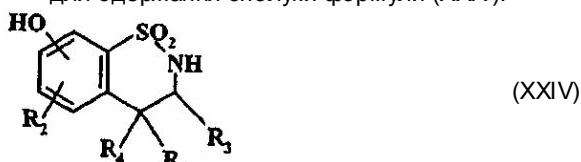
для одержання сполуки формули (XXIII):



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> є такими, як визначено вище, і R<sub>5</sub> являє собою атом галогену,

де сполуки формул (XX) - (XXIII), групу R<sub>1</sub> і, коли група R<sub>2</sub> являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигрупу, групу R<sub>2</sub> перетворюють у гідроксигрупу

для одержання сполуки формули (XXIV):

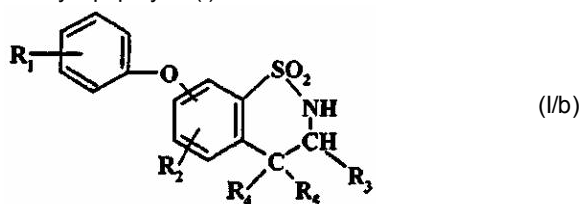


де R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> є такими, як визначено для формули (I), де сполуку формули (XXIV) піддають реакції з бороновою кислотою сполуки формули (IV):



де R<sup>"</sup><sub>1</sub> являє собою ціано групу або гетероцикл,

для одержання (після необов'язкового перетворення групи R<sup>"</sup><sub>1</sub>, коли остання являє собою ціано групу, у відповідну тетразолільну групу) сполуки формули (I/b), конкретного варіанту сполук формули (I):



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> і R<sub>5</sub> 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 ексципієнтами. 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, коржички, 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 введення.

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 спектрофотометричної техніки (інфрачервоне випромінювання, ЯМР, мас-спектрометрія,...).

Приклад 1: 7-[3-(1H-Тетразол-5-іл)феноксид]-2,3,4а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Стадія А: 3-[(5,5-Діоксидо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)оксид]фенол

Розчин 68,75ммол BBr<sub>3</sub> у 25мл метиленхлориду краплями додавали до розчину, охолодженого до 0°C, 27,5ммол 7-метокси-2,3-дигідро-1H-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

Елементний мікроаналіз:

	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-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)оксид]бензонітрил

Суспензію, яка складається з 7,06ммол продукту, одержаного на Стадії вище, 11,02ммол 3-ціанофенілборонової кислоти, 11,02ммол ацетату міді(II), 22,0ммол піридину і близько 500мг 4А молекулярних сит у 200мл метиленхлориду

перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш розріджували шляхом додавання ще 100мл метилєнхлориду і суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували і потім вміщували прямо на колонку силікагелю, яку елюювали системою метилєнхлорид/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 C: 7-[3-(1Н-Тетразол-5-іл)фенокси]-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин 5,5-діоксид

0,35ммол ди-(п-бутил)-тин оксиду додавали до розчину, який містить 3,53ммол продукту, одержаного на Стадії вище, і 7,07ммол азидотриметилсилану у 50мл діоксану і суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 24год. Суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, діоксан випаровували, залишок повторно розчиняли у метанолі і суміш концентрували знову. Залишок додавали в етилацетат і проводили екстрагування, використовуючи 10% розчин бікарбонату натрію. Основні водні фази об'єднували, один раз промивали етилацетатом і ацилювали 1N HCL. Білий осад, який утворився, відфільтровували для одержання очікуваного продукту.

Точка плавлення: 155°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	53,40	3,69	21,98	8,39
Знайдено	53,17	3,67	22,19	7,81

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

10мл етанолу і 0,52ммол продукту, одержаного на Стадії вище, у присутності 1,58ммол NaBH<sub>4</sub> нагрівали із зворотним холодильником протягом 30хв. Суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища і додавали 10мл 1N HCL. Суспензію перемішували і потім фільтрували для одержання очікуваного продукту у формі білого порошку, який перекристалізовували з етанолу, і одержували вказаний у заголовку продукт.

Точка плавлення: 266-272°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	53,12	4,20	21,86	8,34
Знайдено	53,14	4,36	21,93	8,56

Приклад 2: 7-[3-(1-Метил-1Н-тетразол-5-іл)фенокси]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Стадія A: 7-[3-(1-Метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси]-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

200μл (0,39ммол) біс(три-п-бутил)тин оксиду додавали до суспензії одержаного у Прикладі 1 продукту (300мг, 0,78ммол) у 20мл безводного етанолу і розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом 10хв. Етанол випаровували, додавали 1мл метил йодиду і перемішування проводили при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Осад відфільтровували для одержання суміші 1- і 2-метил-2Н-тетразол ізомерів, яку очищали для одержання вказаного у заголовку продукту.

Стадія B: 7-[3-(1-Метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Використовують ту ж методику, що і для Стадії D Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії A.

Точка плавлення: 202-204°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	54,26	4,55	21,09	8,05
Знайдено	54,14	4,63	20,30	7,88

Приклад 3: 7-[3-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Стадія A: 7-[3-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси]-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

163μл метил йодиду, розрідженого 4мл ацетонітрилу, додавали краплями до розчину одержаного на Стадії C Прикладу 1 продукту (500мг) у 4мл води і 105мг NaOH. Суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2год. і реакційній суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища. Випадав осад, який відфільтровували і який відповідав вказаному у заголовку продукту.

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	54,54	4,07	21,20	8,09
Знайдено	54,52	4,24	20,72	8,18

Стадія B: 7-[3-(2-Метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Використовують ту ж методику, що і для Стадії D Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії A.

Точка плавлення: 266°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	54,26	4,55	21,09	8,05
Знайдено	54,06	4,78	20,01	8,19

Наступні Приклади 4-12 готували відповідно до методик, описаних у Прикладі 1, використовуючи відповідну боронову кислоту на Стадії В і перетворюючи функціональну групу в бажаний гетероарил.

Приклад 4: 7-[3-(1H-Імідазол-2-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Приклад 5: 7-[3-(1H-Імідазол-1-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Приклад 6: 7-[3-(1H-Імідазол-5-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Приклад 7: 7-[3-(1H-1,2,3-Триазол-5-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Приклад 8: 7-[3-(2H-1,2,3-Триазол-2-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Приклад 9: 7-[3-(1H-1,2,3-Триазол-1-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Приклад 10: 7-[3-(4H-1,2,4-Триазол-3-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Приклад 11: 7-[3-(1H-1,2,4-Триазол-1-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Приклад 12: 7-[3-(4H-1,2,4-Триазол-4-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Приклад 13: 3-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

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

616μl (4,42ммол) триеталаміну додавали до розчину гідроксиламіну гідрохлориду (307мг, 4,42ммол) у 1,5мл ДМСО і суспензію перемішували протягом 10хв. Осад відфільтровували і фільтрат концентрували. 250мг (0,737ммол) одержаного на Стадії В Прикладу 1 продукту потім додавали до фільтрату і розчин перемішували при 75°C протягом 16год. Реакційний суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, і осаджування здійснювали, використовуючи воду. Спостерігалася в'язка біла паста, яка стає більш твердою шляхом додавання CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Осад відфільтровували для одержання вказаного у заголовку продукту.

Точка плавлення: 165-169°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	54,83	4,33	15,04	8,61
Знайдено	55,07	4,18	14,66	8,95

Стадія В: 3-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]-N'-[(етоксикарбоніл)окси]бензолкарбоксимідамід

65μl (0,65ммол) етил хлорформіату додавали краплями до розчину, охолодженого до 0°C,

продукту, одержаного на Стадії А (244мг, 0,65ммол), у 1,5мл ДМФ і 59μl (0,72ммол) піридину. Перемішування проводили при 0°C протягом 30хв. і осаджування реакційної суміші здійснювали, використовуючи воду. Осад відфільтровували для одержання вказаного у заголовку продукту.

Точка плавлення: 101-105°C

Стадія С: 3-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3-дигідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Продукт, одержаний на Стадії вище, (220мг, 0,49ммол) перемішували при нагріванні із зворотним холодильником з ксилолом (3мл) протягом 2год. Суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища і осад відфільтровували для одержання вказаного у заголовку продукту.

Точка плавлення: >250°C

Стадія D: 3-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он

Використовують ту ж методику, що і для Стадії D Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії С.

Точка плавлення: 241-244°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	53,99	4,03	13,99	8,01
Знайдено	54,28	4,01	13,50	7,92

Приклад 14: 3-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1H-піроло[2,1-с][1,2,4]-бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-тіон

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

До суспензії продукту, одержаного на Стадії А Прикладу 13, (300мг, 0,81ммол) у 6мл CH<sub>3</sub>CN додавали 239мг (1,21ммол) тіокарбонілдіімідазолу і потім 481μl (3,22ммол) ДБУ. Реакційний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1год. Проводили випаровування досуха і хроматографію на силікагелі (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5). Після випаровування фракцій, які містять продукт, що утворився, залишок порошокували у MeOH і вказаний у заголовку продукт відновлювали фільтруванням.

Точка плавлення: 228-230°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	52,16	3,40	13,52	15,47
Знайдено	54,27	3,72	13,43	15,76

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

Використовують ту ж методику, що і для Стадії D Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 231-235°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	51,91	3,87	13,45	15,40
Знайдено	51,68	3,98	13,07	15,49

Приклад 15: 7-[3-(2-Окси-3Н-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид  
Стадія А: 7-[3-(2-Окси-3Н-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)феноксид]-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

До суспензії, охолодженої до 0°C, продукту, одержаного на Стадії А Прикладу 13, (250мг, 0,67ммол) у 15мл ТГФ додавали 109μл (1,34ммол) піридину і потім, краплями, 72μл (1,01ммол) тіоніл хлориду, розчиненого у 3мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Перемішування проводили при 0°C протягом 30хв. і суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища, поки перемішували протягом наступної години. Проводили випаровування досуха і залишок затверджували порошкуванням у воді. Осад відфільтровували для одержання вказаного у заголовку продукту.

Стадія В: 7-[3-(2-Окси-3Н-1,2,3,5-оксатіадіазол-4-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Використовують ту ж методику, що і для Стадії D Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 178-182°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	48,56	3,84	13,32	15,25
Знайдено	48,62	3,84	13,27	15,49

Приклад 16: 7-[3-(2-Фурил)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Стадія А: 7-(3-Бромфеноксид)-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Використовують ту ж методику, що і для Стадії В Прикладу 1, використовуючи як вихідні матеріали (3-бромфеніл)боронову кислоту і продукт, одержаний на Стадії А Прикладу 1.

Стадія В: 7-[3-(2-Фурил)феноксид]-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Суспензію продукту, одержаного на Стадії А (200мг, 0,50ммол), 222μл (0,66ммол) 2-(трибутилстанніл)фурану і 30мг (0,025ммол) тетраактрифенілфосфіну у 4мл толуолу нагрівали із зворотним холодильником протягом 45 хв. Толуол випаровували у вакуумі і залишок хроматографували на SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ацетон 96/4) для одержання вказаного у заголовку продукту.

Точка плавлення: 186-189°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	63,15	4,24	7,36	8,43
Знайдено	62,85	4,22	7,37	8,40

Стадія С: 7-[3-(2-Фурил)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Використовують ту ж методику, що і для Стадії D Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 178-180°C

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	62,81	4,74	7,32	8,38
Знайдено	63,11	4,82	7,28	8,34

Приклад 17: 7-[3-(3-Фурил)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Стадія А: 7-[3-(3-Фурил)феноксид]-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Суспензію продукту, одержаного на Стадії А Прикладу 16, (300мг, 0,76ммол), 111мг (0,99ммол) 3-фуранборонової кислоти, 137мг (0,99ммол) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і 45мг (0,038ммол) тетраактрифенілфосфіну у суміші 6мл етанолу і 1,8мл води нагрівали при 80°C протягом 3год. під N<sub>2</sub>. Етанол випаровували у вакуумі і залишок додавали у воду і 1N HCL. Осад відфільтровували для одержання вказаного у заголовку продукту.

Точка плавлення: 128-132°C

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

Використовують ту ж методику, що і для Стадії D Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 186-189°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	62,81	4,74	7,32	8,38
Знайдено	63,43	4,77	7,33	8,43

Приклад 18: 7-[3-(1,3-Оксазол-5-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Використовують ту ж методику, що і для Прикладу 17, заміщуючи 3-фуранборонову кислоту на Стадії А 1,3-оксазол-5-ілбороновою кислотою.

Точка плавлення: 210°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	59,52	4,47	10,96	8,36
Знайдено	59,47	4,51	10,68	8,74

Приклад 19: 7-(3-Піридин-2-ілфеноксид)-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Стадія А: 7-(3-Піридин-2-ілфеноксид)-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

Використовують ту ж методику, що і для Прикладу 16, використовуючи 2-(трибутилстанніл)піридин як вихідний матеріал.

Точка плавлення: 205-207°C

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

Використовують ту ж методику, що і для Стадії D Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 129°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	64,10	4,87	10,68	8,15
Знайдено	64,30	5,07	10,55	7,71

Приклад 20: 7-[3-(1Н-Пірол-1-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

250мг (0,75ммоль) {3-[(5,5-діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл} аміну і 137μл (1,06ммоль) 2,5-диметокситетрагідрофурану додавали до двохфазної суміші 2,5мл води, 1,25мл АсОН і 3,75мл дихлор-1,2-етану. Перемішування проводили при 80°C протягом 1 год.; суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaCl і сушили над MgSO<sub>4</sub>. Вказаний у заголовку продукт очищували шляхом хроматографії на колонці силікагелю (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гептан 70/30).

Точка плавлення: 169-170°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	62,97	5,02	11,02	8,41
Знайдено	63,14	5,18	10,85	8,15

Приклад 21: 7-(3-Морфолін-4-ілфеноксид)-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Суміш 300мг (0,90ммоль) {3-[(5,5-діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}аміну, 192мг Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,81ммоль), 5мг NaI, 126μл 2-брометилового ефіру (0,905ммоль) у 6мл CH<sub>3</sub>CN нагрівали із зворотним холодильником протягом ночі. Суспензію фільтрували; фільтрат випаровували, додавали у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали насиченим розчином NaCl. Після випаровування у вакуумі, очікуваний продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ацетон 96/4).

Точка плавлення: 199-202°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	59,83	5,77	10,47	7,99
Знайдено	59,38	6,05	10,31	8,03

Приклад 22: 7-[4-(1Н-Тетразол-5-іл)феноксид]-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-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]бензонітрил

Використовують ту ж методику, що і для Стадії В Прикладу 1, заміщуючи 3-ціанофенілборонову кислоту 4-ціанофенілбороною кислотою.

Точка плавлення: 239-242°C

Стадія В: 7-[4-(1Н-Тетразол-5-іл)феноксид]-2,3-дигідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Використовують ту ж методику, що і для Стадії С Прикладу 1, використовуючи продукт, одержаний на Стадії А, як вихідний матеріал.

Стадія С: 7-[4-(1Н-Тетразол-5-іл)феноксид]-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-5,5-діоксид

Використовують ту ж методику, що і для Стадії D Прикладу 1, використовуючи продукт, одержаний на Стадії В, як вихідний матеріал.

Точка плавлення: 215-219°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	53,12	4,20	21,86	8,34
Знайдено	53,98	4,11	21,32	8,68

Приклад 23: 5-{3-[(5,5-Діоксидо-2,3,3а,4-тетрагідро-1Н-піроло[2,1-с][1,2,4]бензотіадіазин-7-іл)окси]феніл}-1,3,4-оксадіазол-2(3Н)-он

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, заміщуючи 3-ціанофенілборонову кислоту [3-(метоксикарбоніл)феніл]бороною кислотою.

Точка плавлення: 239-242°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	58,06	4,33	7,52	8,61
Знайдено	52,53	4,01	7,84	9,00

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

Суспензію 500мг (1,34ммоль) продукту, одержаного на Стадії А, і 978μл (20,13ммоль) гідрозин моногідрату у суміші MeOH (30мл) і ДМФ (6мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. MeOH випаровували, до реакційної суміші додавали воду і осад, який відповідає вказаному у заголовку продукту, відфільтровували.

Точка плавлення: 197-201°C

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

Суспензію 150мг (0,40ммоль) продукту, одержаного на Стадії В, 85мг (0,52ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу і 95μл (0,68ммоль) Et<sub>3</sub>N у суміші ТГФ (3,7мл) і ДМФ (3,7мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Суміші давали охолонути до температури навколишнього середовища і ацилювали 1N HCL. Білий осад відфільтровували для одержання вказаного у заголовку продукту.

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

Використовують ту ж методику, що і для Стадії D Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії C

Точка плавлення: 254-258°C

Елементний мікроаналіз:

	C%	H%	N%	S%
Підраховано	53,99	4,03	13,99	8,01
Знайдено	54,31	4,27	13,24	7,72

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<sup>+</sup>) 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 50нА).

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 посилення. Сполука Прикладу 1, особливо, має значення EC2X на рівні 0,2μM і значення EC5X на рівні 0,8μM, сполука Прикладу 17 має значення EC2X на рівні 4,5μM і значення EC5X на рівні 11,5μM і сполука Прикладу 18 має значення EC2X на рівні 0,66μM і значення EC5X на рівні 4μM.

Фармакологічна композиція:

Формула для приготування 1000

таблеток, кожна з яких містить 100мг 7-

[3-(3-фурил)фенокс]-2,3,3а,4-

тетрагідро-1Н-піроло[2,1-

с][1,2,4]бензотіадіазин 5,5-діоксид

(Приклад 17) 100g

гідроксипропілцелюлоза 2g

пшеничний крохмаль 10g

лактоза 100g

стеарат магнію 3g

тальк 3g.