

Настоящее изобретение относится к новым соединениям бензотиазина и бензотиадиазина, к способу их получения и к фармацевтическим композициям, которые их содержат.

В настоящее время известно, что «инициирующие» аминокислоты, особенно глутамат, играют очень важную роль в физиологических процессах приспособляемости нейронов к воздействиям внешней среды и в механизмах, лежащих в основе обучения и памяти. Патологические исследования свидетельствуют о том, что нарушение в глутаматергической нейротрансмиссии тесно связано с развитием болезни Альцгеймера (Neuroscience and Biobehavioral reviews, 1992, 16, 13-24; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545).

Кроме того, во многих исследованиях в последние годы показано, что существуют подтипы рецепторов «инициирующих» аминокислот и их функциональное взаимодействие (Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31).

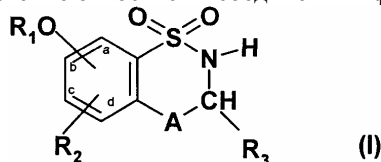
Среди этих рецепторов рецептор АМРА (« α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота») в наибольшей степени вовлечен в процессы физиологической возбудимости нейронов, и в особенности в те процессы, которые связаны с запоминанием. Например, было показано, что обучаемость связана с увеличением связывания АМРА с его рецептором в гиппокампе, одном из участков головного мозга, который отвечает за процессы памяти и распознавания. Также в последнее время описаны ноотропные средства, такие как анирацетам, в качестве положительных модуляторов рецепторов АМРА нейронов (Journal of Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

В литературе описаны соединения, имеющие бензамидную структуру, в качестве средств, имеющих такой же механизм действия и улучшающих память (Synapse, 1993, 15, 326-329). Из этих новых фармакологических средств наиболее активным является, в частности, соединение ВА 74.

Дополнительно, в патентной заявке EP 692 484 описано соединение бензотиадиазина, которое способствует току, вызываемому АМРА, и в международной патентной заявке WO 99/42456 также описаны частные соединения бензотиадиазина в качестве модуляторов рецепторов АМРА.

Соединения бензотиазина и бензотиадиазина, раскрытые в настоящем изобретении, кроме того, что являются новыми, неожиданно обнаруживают фармакологическое действие на ток, вызываемый АМРА, которое существенно выше по сравнению с соединениями, обладающими подобной структурой, описанными в уровне техники. Они являются пригодными в качестве модуляторов АМРА для лечения или предотвращения нарушений памяти и распознавания, которые связаны с возрастом, с синдромами тревоги или депрессии, с прогрессирующими нейродегенеративными заболеваниями, с болезнью Альцгеймера, с болезнью Пика (предстарческая органическая атрофия мозга), с хореей Хантингтона, с шизофренией, с последствиями острых нейродегенеративных заболеваний, с последствиями ишемии и с последствиями эпилепсии.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



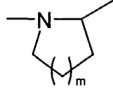
где R_1 представляет собой арильную или гетероарильную группу,

R_2 представляет собой атом водорода, атом галогена или гидроксильную группу,

A представляет собой CR_4R_5 группу или NR_4 группу,

R_3 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкильную группу или C_3 - C_7 -циклоалкильную группу,

R_4 представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкильную группу, или

A представляет собой атом азота и, вместе со смежной группой $-CHR_3-$ образует кольцо , где m представляет собой 1, 2 или 3,

R_5 представляет собой атом водорода или атом галогена,

к их изомерам и их аддитивным солям с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием,

где подразумевается, что

"арильная группа" обозначает ароматическую моноциклическую группу или бициклическую группу, в которой по крайней мере одно из колец является ароматическим, необязательно замещенную одной или более одинаковых или разных групп: галогеном, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкилом (необязательно замещенным одной или более гидроксильных групп), линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкокси, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -пергалоалкилом, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкоксикарбониллом, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкилтио, карбокси, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -ацилом, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -пергалоалкокси, гидрокси, циано, нитро, амино (необязательно замещенным одной или более линейной или разветвленной C_1 - C_6 -алкильной или линейной или разветвленной C_1 - C_6 -ацильной группами), аминокарбониллом (необязательно замещенным одной

или более линейной или разветвленной C_1 - C_6 -алкильными группами), аминсульфонил (необязательно замещенным одной или более линейной или разветвленной C_1 - C_6 -алкильными группами), моно- или ди-(C_1 - C_6 -алкилсульфонил)амино, моно- или ди-(трифторметилсульфонил)амино, $PO(OR_a)(OR_b)$ (где R_a , R_b , которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкильную группу), бензилокси, или фенилом (необязательно замещенным одной или более одинаковых или разных групп: галогеном, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкилом, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -пергаллоалкилом, гидрокси или линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкокси),

"гетероарильная группа" обозначает ароматическую моноциклическую группу или бициклическую группу, в которой по крайней мере одно из колец является ароматическим, содержащую один, два или три одинаковых или разных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенную одной или более одинаковых или разных групп: галогеном, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкилом, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкокси, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -пергаллоалкилом, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, карбокси, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -ацилом, линейным или разветвленным C_1 - C_6 -пергаллоалкокси, гидрокси, циано, нитро, amino (необязательно замещенным одной или более линейной или разветвленной C_1 - C_6 -алкильными группами), аминсульфонил (необязательно замещенным одной или более линейной или разветвленной C_1 - C_6 -алкильными группами), или C_1 - C_6 -алкилсульфониламино.

Среди фармацевтически приемлемых кислот можно отметить, но не ограничиваясь только ими, соляную кислоту, бромисто-водородную кислоту, серную кислоту, фосфовую кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, молочную кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, метансульфокислоту, камфорную кислоту и т.д.

Среди фармацевтически приемлемых оснований можно отметить, но не ограничиваясь только ими, гидроокись натрия, гидроокись калия, триэтиламин, трет-бутиламин и т.д.

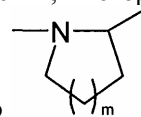
Группа R_1O - предпочтительно находится в положении *b* фенила.

Предпочтительно R_1 представляет собой арильную группу, в частности необязательно замещенный фенил.

Если арильная группа представляет собой замещенную фенильную группу, заместитель предпочтительно находится в мета-положении.

Предпочтительно группа R_2 представляет собой атом водорода.

Предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения, в которых А представля-



ет собой атом азота и вместе со смежной группой $-CHR_3-$ образует кольцо, где m представляет собой 1, 2 или 3, и предпочтительно 1.

Предпочтительными соединениями по изобретению являются:

7-(3-метилфенокси)-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,2,4]бензотиадин 5,5-диоксид,

3-[(5,5-диоксидо-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,2,4]бензотиадин-7-ил)окси]бензойная кислота,

3-[(5,5-диоксидо-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,2,4]бензотиадин-7-ил)окси]анилин,

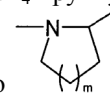
N-[3-(5,5-диоксидо-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,2,4]бензотиадин-7-ил)окси]фенил]метансульфонамид,

этилгидро 3-[(5,5-диоксидо-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,2,4]бензотиадин-7-ил)окси]фенилфосфонат,

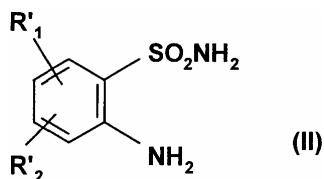
и их изомеры.

Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I).

Способ получения соединений формулы (I), в которой А представляет собой NR_4 группу или А

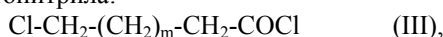


представляет собой атом азота и вместе со смежной группой $-CHR_3-$ образует кольцо, где m представляет собой 1, 2 или 3, характеризуется тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II)

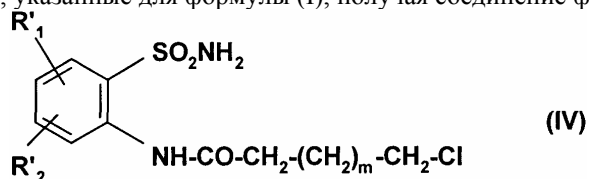


где R'_1 представляет собой линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкоксигруппу,
 R'_2 представляет собой атом водорода, атом галогена или линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкоксигруппу,
 которое:

(а) или подвергают реакции с хлорангидридом кислоты формулы (III) в присутствии основания в среде тетрагидрофурана или ацетонитрила:

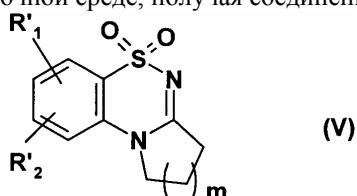


где m имеет значения, указанные для формулы (I), получая соединение формулы (IV)



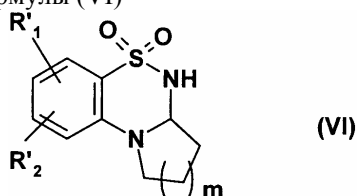
где R'_1 и R'_2 имеют значения, указанные выше,

которое затем циклизуют в щелочной среде, получая соединение формулы (V)



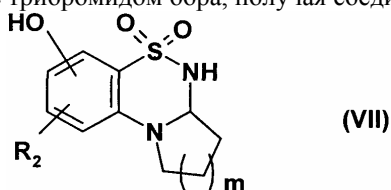
где R'_1 , R'_2 и m имеют значения, указанные выше,

которое восстанавливают в спиртовой среде или среде диметилформаида в присутствии борогидрида натрия, получая соединение формулы (VI)



где R'_1 , R'_2 и m имеют значения, указанные выше,

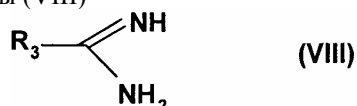
которое подвергают реакции с трибромидом бора, получая соединение формулы (VII)



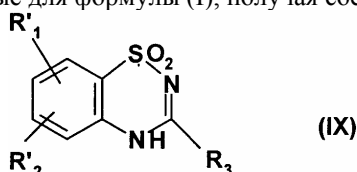
где R_2 и m имеют значения, указанные выше,

(b) или циклизуют:

в присутствии амидина формулы (VIII)

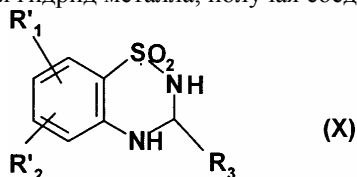


где R_3 имеет значения, указанные для формулы (I), получая соединение формулы (IX)



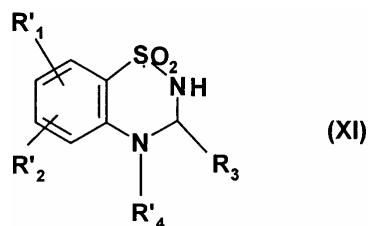
где R'_1 , R'_2 и R_3 имеют значения, указанные выше, которое:

или восстанавливают, используя гидрид металла, получая соединение формулы (X)

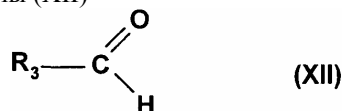


где R'_1 , R'_2 и R_3 имеют значения, указанные выше,

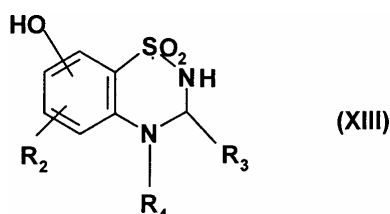
или алкилируют путем обработки сильным основанием в присутствии алкилирующего средства R'_4X , где R'_4 представляет собой линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкильную группу и X представляет собой атом галогена, и затем восстанавливают, получая соединение формулы (XI)



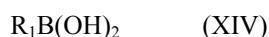
где R'₁, R'₂, R₃ и R'₄ имеют значения, указанные выше, или в присутствии альдегида формулы (XII)



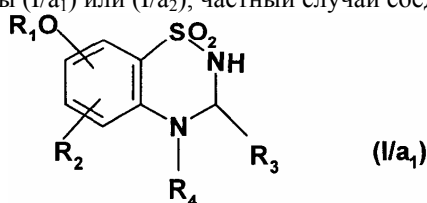
где R₃ имеет значения, указанные для формулы (I), получая соединение формулы (X), описанное выше, группу R'₁ и группу R'₂, если она представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆-алкокси-группу, в соединении формулы (X) или (XI) превращают в гидроксильные группы, получая соединение формулы (XIII)



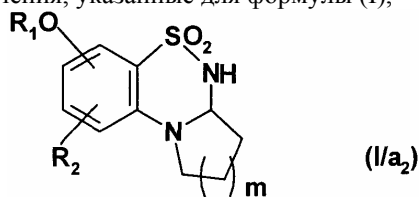
где R₂, R₃ и R₄ имеют значения, указанные для формулы (I), где соединения формулы (VII) или (XIII) подвергают реакции с борновой кислотой соединения формулы (XIV)



где R₁ имеет значения, указанные для формулы (I), получая соединение формулы (I/a₁) или (I/a₂), частный случай соединений формулы (I):

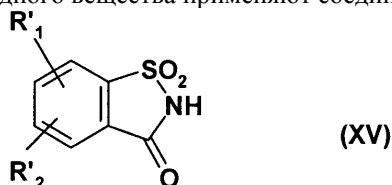


где R₁, R₂, R₃ и R₄ имеют значения, указанные для формулы (I),



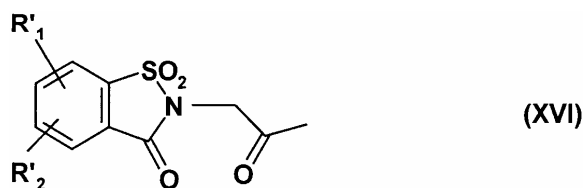
где R₁, R₂ и m имеют значения, указанные для формулы (I), где соединения формулы (I/a₁) или (I/a₂):
подвергают, при необходимости, обычным превращениям для заместителей группы R₁,
при необходимости, очищают в соответствии с обычными способами очистки, необязательно разделяют на изомеры в соответствии с обычными способами разделения и превращают, если это является желательным, в их аддитивные соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

Способ получения соединений формулы (I), в которой А представляет собой CR₄R₅ группу, характеризуется тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (XV)

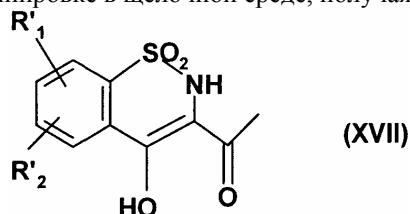


где R'₁ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆-алкоксигруппу,
R'₂ представляет собой атом водорода, атом галогена или линейную или разветвленную C₁-C₆-алкоксигруппу,

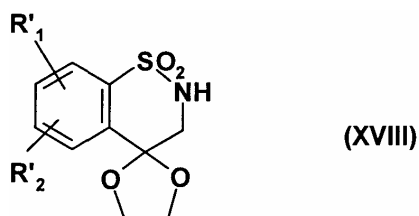
которое подвергают реакции с хлорацетоном в присутствии диметилформаида, получая соедине-
ние формулы (XVI)



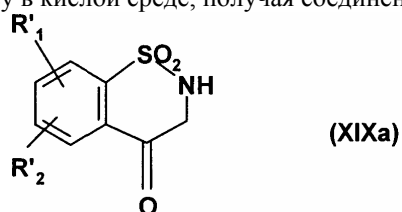
где R'1 и R'2 имеют значения, указанные выше,
которое подвергают перегруппировке в щелочной среде, получая соединение формулы (XVII)



где R'1 и R'2 имеют значения, указанные выше,
которое деацетируют путем нагревания с обратным холодильником в среде бензола в присутст-
вии избытка этиленгликоля и каталитического количества п-толуолсульфокислоты, получая соединение
формулы (XVIII)

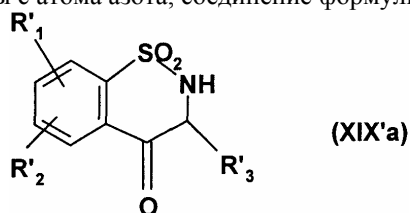


где R'1 и R'2 имеют значения, указанные выше,
которое подвергают гидролизу в кислой среде, получая соединение формулы (XIXa)

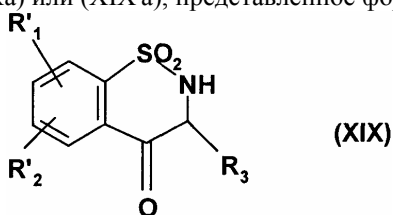


где R'1 и R'2 имеют значения, указанные выше,
в котором, необязательно, в зависимости от природы группы R3, которую желательно получить,
атом азота защищают защитной группой и которое затем, после обработки сильным основанием, подвер-
гают реакции с соединением формулы R'3-P,

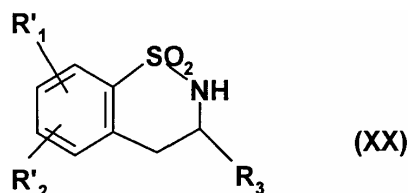
где R'3 представляет собой линейную или разветвленную C1-C6-алкильную группу или C3-C7-цикло-
алкильную группу и P представляет собой уходящую группу,
получая, после снятия защиты с атома азота, соединение формулы (XIX'a)



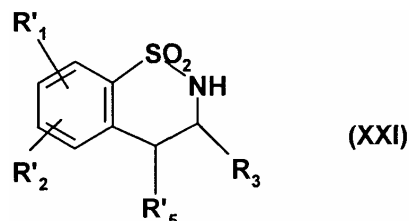
где R'1, R'2 и R'3 имеют значения, указанные выше,
где соединение формулы (XIXa) или (XIX'a), представленное формулой (XIX)



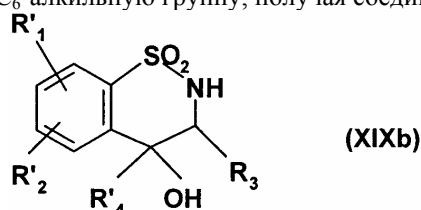
где R'1 и R'2 имеют одинаковые значения и R3 имеет значения, указанные для формулы (I):
или подвергают каталитическому восстановлению, получая соединение формулы (XX)



где R'_1 , R'_2 и R_3 имеют значения, указанные выше, или превращают в спирт путем реакции с гидридом и гидроксильную группу полученного соединения превращают в атом галогена путем взаимодействия с подходящим реагентом, получая соединение формулы (XXI)

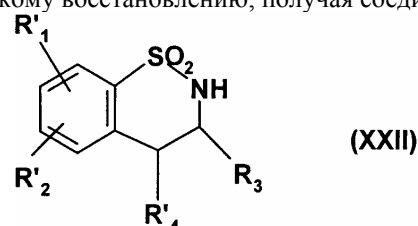


где R'_1 , R'_2 и R_3 имеют значения, указанные выше, R'_5 представляет собой атом галогена, или подвергают реакции с магниорганическим соединением R'_4MgBr , где R'_4 представляет собой линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкильную группу, получая соединение формулы (XIXb)



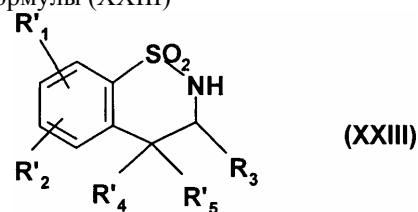
где R'_1 , R'_2 , R_3 и R'_4 имеют значения, указанные выше, где соединение формулы (XIXb):

или подвергают каталитическому восстановлению, получая соединение формулы (XXII)

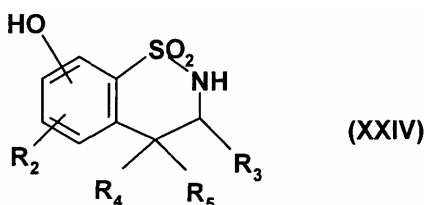


где R'_1 , R'_2 , R_3 и R'_4 имеют значения, указанные выше,

или его гидроксильную группу превращают в атом галогена путем взаимодействия с подходящим реагентом, получая соединение формулы (XXIII)



где R'_1 , R'_2 , R_3 и R'_4 имеют значения, указанные выше, и R'_5 представляет собой атом галогена, группу R'_1 и группу R'_2 , если она представляет собой линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкокси-группу, в соединениях формул (XX)-(XXIII) превращают в гидроксильные группы, получая соединение формулы (XXIV)



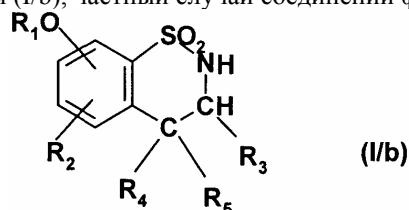
где R_2 , R_3 , R_4 и R_5 имеют значения, указанные для формулы (I),

где соединение формулы (XXIV) подвергают реакции с бороновой кислотой соединения формулы (XIV)



где R_1 имеет значения, указанные для формулы (I),

получая соединение формулы (I/b), частный случай соединений формулы (I):



где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ имеют значения, указанные для формулы (I),

где соединение формулы (I/b) подвергают, при необходимости, обычным превращениям для заместителей группы R₁,

очищают, при необходимости, в соответствии с обычными способами очистки, необязательно разделяют на изомеры в соответствии с обычными способами разделения и превращают, если это является желательным, в аддитивные соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат в качестве активного компонента соединение формулы (I) с одним или более подходящими, инертными, нетоксичными наполнителями. Среди фармацевтических композиций согласно изобретению особенно можно отметить те, которые являются пригодными для перорального, парентерального (внутривенного или подкожного) или назального введения, таблетки или драже, подъязычные таблетки, желатиновые капсулы, лепешки, суппозитории, кремы, мази, кожные гели, составы для инъекций, суспензии для питья и т.д.

Полезная дозировка может адаптироваться в зависимости от природы и тяжести расстройства, пути введения и возраста и веса пациента. Дозировка находится в пределах от 1 до 500 мг в сутки на одно или больше введений.

Примеры, представленные далее, приведены только с целью иллюстрации и никоим образом не ограничивают изобретение.

Используемые исходные вещества являются известными продуктами или их получают в соответствии с известными способами.

Структуры соединений, описанных в примерах, были определены в соответствии с обычными спектrophотометрическими способами (инфракрасная спектроскопия, ядерный магнитный резонанс, масс-спектрометрия и т.п.).

Пример 1. 7-Фенокси-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Стадия А. N-[2-(Аминосульфонил)-4-метоксифенил]-4-хлорбутанамид.

144 ммоль триэтиламина и затем, по каплям, раствор, содержащий 135 ммоль хлорида 4-хлорбутановой кислоты в 30 мл тетрагидрофурана (ТГФ), добавляли к раствору, содержащему 96,4 ммоль 2-амино-5-метоксибензолсульфонамида в 200 мл ТГФ. После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды ТГФ выпаривали и остаток ресуспендировали в воде. После экстрагирования этилацетатом органическую фазу промывали и высушивали. После выпаривания получали ожидаемый продукт в виде масла.

Стадия В. 5,5-Диоксо-7-метокси-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин.

Продукт, полученный на вышеописанной стадии, перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды в 320 мл водного 1н. раствора гидроксида натрия. После добавления 50 мл этилацетата и интенсивного перемешивания требуемый продукт, который выпадал в осадок, отфильтровывали, промывали и высушивали.

Стадия С. 5,5-Диоксидо-7-метокси-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин.

106,5 ммоль борогидрида натрия добавляли к суспензии, содержащей 35,5 ммоль продукта, полученного на вышеописанной стадии, в 40 мл диметилформамида (ДМФА). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды реакционную смесь охлаждали и затем к вышеописанной смеси добавляли 150 мл ледяного раствора 1н. соляной кислоты. Требуемый продукт осаждали и отфильтровывали.

Точка плавления: 193-198°C.

Стадия D. 5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ол.

79,3 ммоль трибромид бора по каплям добавляли к суспензии, содержащей 26,7 ммоль продукта, полученного на вышеописанной стадии, в 350 мл дихлорметана, выдерживая при -60°C в атмосфере азота. Температуру поддерживали в течение 1 ч и затем температуру доводили до температуры окружающей среды и перемешивали всю ночь. После охлаждения реакционной смеси на ледяной бане добавляли 100 мл воды и образованную двухфазную систему интенсивно перемешивали. Образованную таким образом суспензию фильтровали. Полученное белое твердое вещество промывали водой, эфиром и высушивали, получая требуемый продукт.

Точка плавления: 237-242°C.

Стадия Е. 7-Фенокси-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Суспензию, содержащую 0,832 ммоль соединения, полученного на вышеописанной стадии, 1,66 ммоль фенолбороновой кислоты, 1,25 ммоль ацетата меди, 2,5 ммоль пиридина и 100 мг молекулярного сита перемешивали в течение 5 ч в 20 мл метилхлорида (CH₂Cl₂). После добавления 20 мл CH₂Cl₂ суспен-

зию фильтровали. После выпаривания фильтрата остаток очищали на силикагелевой колонке, используя в качестве элюента смесь метиленхлорида/этилацетата (95/5), и получали требуемый продукт.

Точка плавления: 259-243°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	60,74	5,10	8,85	10,13
Найдено	60,67	5,06	8,65	10,22

Пример 2. 7-Фенокси-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид, α изомер.

Пример 3. 7-Фенокси-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид, β изомер.

Соединения примеров 2 и 3 получали путем разделения изомеров из примера 1 на хиральной колонке, Chiralcel OC[®], используя в качестве элюирующего растворителя смесь 1000/0,5 изопропанола/диэтиламина. После разделения каждый энантиомер очищали путем хроматографирования на силикагелевой колонке, используя в качестве элюента смесь дихлорметана/этилацетата (20/10).

Пример 4. 8-Фенокси-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Соединение из следующего примера получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя подходящее исходное вещество.

Точка плавления: 184-187°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	60,74	5,10	8,85	10,14
Найдено	60,24	5,04	8,69	10,09

Соединения из следующих примеров получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя подходящие бороновые кислоты на стадии Е.

Пример 5. 4-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]бензнитрил.

Точка плавления: 242-245°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	59,81	4,43	12,31	9,39
Найдено	59,72	4,53	11,95	9,61

Пример 6. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]бензнитрил.

Точка плавления: 227-230°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	59,81	4,43	12,31	9,39
Найдено	59,87	4,50	11,79	9,12

Пример 7. 7-(4-Метилфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 222-226°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	61,80	5,49	8,48	9,70
Найдено	61,77	5,54	8,29	9,38

Пример 8. 7-(3-Метилфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 190-195°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	61,80	5,49	8,48	9,70
Найдено	62,16	5,55	8,22	9,56

Пример 9. 7-(4-Метоксифенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 188-191°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	58,94	5,24	8,09	9,26
Найдено	59,11	5,35	7,90	9,43

Пример 10. 7-(3-Метоксифенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 152-155°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	58,94	5,24	8,09	9,26
Найдено	59,06	5,37	7,75	9,12

Пример 11. 7-(3-Метоксифенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид, α изомер.

Пример 12. 7-(3-Метоксифенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид, β изомер.

Соединения из примеров 11 и 12 получали путем разделения соединения из примера 10 на хиральной колонке в условиях, аналогичных описанным в примерах 2 и 3.

Пример 13. 7-(2-Метоксифенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 175-176°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	58,94	5,24	8,09	9,26
Найдено	58,91	5,34	7,93	9,26

Пример 14. 7-(3-Трифторметилфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло-[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 195-197°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	53,12	3,93	7,29	8,34
Найдено	53,31	4,05	7,20	8,22

Соединения из примеров 14а и 14б получали путем разделения энантиомеров из примера 14 на хиральной колонке, Chiralcel OC[®], в условиях, аналогичных описанным в примерах 2 и 3.

Пример 14а. 7-(3-Трифторметилфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло-[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид, α изомер.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	53,12	3,93	7,29	8,34
Найдено	53,05	4,29	7,21	8,08

Пример 14б. 7-(3-Трифторметилфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло-[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид, β изомер.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	53,12	3,93	7,29	8,34
Найдено	53,24	4,19	7,28	8,12

Пример 15. 7-(3-Нитрофенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 201-204°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	53,18	4,18	11,63	8,87
Найдено	53,53	4,23	11,36	8,80

Пример 16. 7-[3,5-Ди(трифторметил)фенокси]-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 201-203°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	47,79	3,12	6,19	7,09
Найдено	47,90	3,24	6,10	7,07

Пример 17. 7-(3-Хлорфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.
Точка плавления: 194-198°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %	Cl, %
Рассчитано	54,78	4,31	7,99	9,14	10,11
Найдено	54,92	4,36	7,91	9,15	10,95

Пример 18. 7-(3-Этоксифенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.
Точка плавления: 150°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	59,98	5,59	7,77	8,90
Найдено	60,11	5,64	7,56	8,61

Пример 19. 7-(3-Трифторметоксифенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло-[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 175°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	51,00	3,78	7,00	8,01
Найдено	51,10	3,82	6,93	8,10

Пример 20. 7-(1-Нафтилокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.
Точка плавления: 227-229°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	65,56	4,95	7,64	8,75
Найдено	65,29	5,11	7,37	8,42

Пример 21. 7-(2-Нафтилокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.
Точка плавления: 234-236°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	65,56	4,95	7,64	8,75
Найдено	65,31	4,95	7,44	8,66

Пример 22. 7-(3-Бензилоксифенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло-[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 179-182°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	65,38	5,25	6,63	7,59
Найдено	65,55	5,24	6,52	7,25

Пример 23. 4-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]фенол.

Требуемый продукт получали, исходя из соединения, описанного в примере 9. Дополнительно, после растворения в метиленхлориде и охлаждении на ледяной бане к нему добавляли раствор триборида бора (1М) в CH_2Cl_2 . После возвращения до температуры окружающей среды и перемешивания всю ночь смесь охлаждали на ледяной бане. После добавления воды, экстрагирования CH_2Cl_2 , высушивания и выпаривания получали требуемый продукт после отфильтровывания остатка и ресуспендирования в эфире и фильтрования.

Точка плавления: 175-178°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	57,82	4,85	8,43	9,65
Найдено	57,66	4,83	8,18	9,63

Пример 24. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]фенол.

Требуемый продукт получали путем гидрирования при атмосферном давлении при температуре окружающей среды в течение 5 ч 100 мг продукта из примера 22 в присутствии 20 мг палладия/С в 20 мл

этанол и 10 мкл концентрированной соляной кислоты. После фильтрации и выпаривания остаток ресуспендировали в эфире и получали требуемый продукт после фильтрации.

Точка плавления: 205-208°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	57,82	4,85	8,43	9,65
Найдено	57,80	4,89	8,27	9,31

Пример 25. {3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]фенил}этанон.

Точка плавления: 170-172°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	60,32	5,06	7,82	8,95
Найдено	60,52	5,24	7,71	8,91

Пример 26. Метил 3-[(5,5-диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]бензоат.

Точка плавления: 223-227°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	57,74	4,85	7,48	8,56
Найдено	57,49	5,02	7,31	8,37

Пример 27. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]бензойная кислота.

300 мг продукта из примера 26 суспендировали в 5 мл 1н. NaOH. После перемешивания в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч и подкисления 1н. соляной кислоты получали требуемый продукт после фильтрации.

Точка плавления: 271-274°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	56,66	4,47	7,77	8,90
Найдено	56,58	4,68	7,70	8,84

Пример 28. 4-Метил-7-фенокси-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин 1,1-диоксид.

Стадия А. 7-Метокси-4Н-1,2,4-бензотиадазин 1,1-диоксид.

Перемешивали одну ночь при 80°C суспензию 3,0 г 2-амино-5-метоксибензолсульфонамида в присутствии 1,31 г гидрохлорида формамида и 2,27 мл триэтиламина в 50 мл толуола. Толуол выпаривали в вакууме. Остаток ресуспендировали в воде и осадок отфильтровывали.

Точка плавления: 253-257°C.

Стадия В. 7-Метокси-4-метил-4Н-1,2,4-бензотиадазин 1,1-диоксид.

2,88 г продукта, полученного на вышеописанной стадии, добавляли порциями к суспензии 9 мл ДМФА, содержащей 570 мг 60% NaN в минеральном масле. Смесь перемешивали в течение 30 мин до получения черного раствора. Затем к нему по каплям добавляли 929 мкл йодометана. Продолжали перемешивать в течение 1 ч и реакционную смесь осаждали путем добавления воды. Осадок отфильтровывали и промывали водой и затем эфиром, получая требуемый продукт.

Точка плавления: 205-209°C.

Стадия С. 7-Метокси-4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин 1,1-диоксид.

1,19 г борогидрида натрия добавляли к суспензии 2,37 г продукта, полученного на вышеописанной стадии, в 40 мл этанола. Смесь постепенно становилась гомогенной. После взаимодействия в течение 1 ч при температуре окружающей среды смесь охлаждали на ледяной бане и нейтрализовали путем добавления 1н. HCl. Белый осадок перемешивали в течение 15 мин и указанный в заголовке продукт отфильтровывали.

Точка плавления: 126-128°C.

Стадия D. 4-Метил-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин-7-ол 1,1-диоксид.

79,3 ммоль трибромид бора по каплям добавляли к суспензии, содержащей 2 г продукта, полученного на вышеописанной стадии, в 200 мл дихлорметана, выдерживая при -60°C в атмосфере азота. Температуру поддерживали в течение 1 ч и затем температуру доводили до температуры окружающей среды и перемешивали всю ночь. После охлаждения реакционной смеси на ледяной бане добавляли 100 мл воды и образованную двухфазную систему интенсивно перемешивали. Образованную таким образом суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой, эфиром и высушивали, получая требуемый продукт.

Точка плавления: 168-172°C.

Стадия Е. 4-Метил-7-фенокси-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин 1,1-диоксид.

Требуемый продукт получали в соответствии с методикой, описанной на стадии Е в примере 1, исходя из соединения, описанного на стадии выше.

Точка плавления: 141-145°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	57,92	4,86	9,65	11,04
Найдено	57,97	4,95	9,45	11,36

Соединения из примеров 29-32 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 28, используя подходящие исходные вещества.

Пример 29. 4-Этил-7-фенокси-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин 1,1-диоксид.

Точка плавления: 179-181°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	59,19	5,30	9,20	10,53
Найдено	59,00	5,31	9,07	10,53

Пример 30. 4-Пропил-7-фенокси-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин 1,1-диоксид.

Точка плавления: 143-145°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	60,36	5,70	8,80	10,07
Найдено	60,75	5,74	8,62	10,15

Пример 31. 3-[(4-Этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин-7-ил)окси]бензнитрил.

Точка плавления: 143-146°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	58,34	4,59	12,76	9,74
Найдено	58,71	4,68	12,44	9,49

Пример 32. 4-Этил-7-(3-метоксифенокси)-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин 1,1-диоксид.

Точка плавления: 91-93°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	57,47	5,43	8,38	9,59
Найдено	57,17	5,40	8,01	9,41

Пример 33. 7-Фенокси-3,4-дигидро-2Н-1,2-бензотиазин 1,1-диоксид.

Стадия А. 6-Метокси-2-(2-оксопропил)-1,2-бензотиазол-3(2Н)-он 1,1-диоксид.

360 мг 6-метокси-1,1-диоксо-1,2-дигидробензо[d]изотиазол-3-она добавляли небольшими порциями к суспензии 72 мг 60% NaH в минеральном масле в 1,6 мл безводного диметилформамида. После перемешивания в течение 30 мин при температуре окружающей среды реакционная смесь становилась гомогенной, и к ней добавляли 162 мкл хлорацетона. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 30 мин. Ее оставляли охладиться до температуры окружающей среды и затем смесь осаждали путем добавления воды. Осадок отфильтровывали, промывали несколько раз водой, отфильтровывали при отсасывании и высушивали в вакууме.

Точка плавления: 185-191°C.

Стадия В. 2-Ацетил-7-метокси-2Н-1,2-бензотиазин-4-ол 1,1-диоксид.

Раствор этанолат натрия в этаноле получали путем растворения 1,08 г натрия в 23 мл этанола в колбе с обратным холодильником. Температуру раствора доводили до 40°C и к нему при перемешивании добавляли 6,30 г продукта со стадии А. Реакционная смесь становилась густой. Добавляли 5 мл этанола, продолжая перемешивать, и нагревали дополнительно в течение 10 мин при 50-55°C. Затем реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и подкисляли 3н. HCl и образованный желтый осадок отфильтровывали.

Точка плавления: 162-166°C.

Стадия С. 7-Метокси-2,3-дигидро-4Н-1,2-бензотиазин-4,4-этилендиокси 1,1-диоксид.

5,35 г продукта, полученного на вышеописанной стадии, 200 мг паратолуолсульфокислоты и 5,6 мл этиленгликоля перемешивали в колбе с обратным холодильником в 200 мл бензола в круглодонной колбе, в которой установлено устройство Dean-Stark. После нагревания в колбе с обратным холодильником в течение 72 ч бензол выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и органическую фазу

промывали водой и затем насыщенным NaCl. Высушивали, фильтровали и выпаривали, получая таким образом масло, которое кристаллизовали из смеси этилового эфира/изопропилового эфира.

Точка плавления: 100-110°C.

Стадия D. 7-Метокси-2,3-дигидро-4Н-1,2-бензотиазин-4-он 1,1-диоксид.

Раствор 2,63 г продукта, полученного на вышеописанной стадии, в смеси 50 мл метанола и 50 мл 3н. HCl перемешивали в колбе с обратным холодильником в течение 15 мин. Метанол выпаривали в вакууме и водную фазу экстрагировали эфиром. Органическую фазу высушивали и обрабатывали животным углем. После фильтрации и выпаривания остаток ресуспендировали в изопропиловом эфире и твердое вещество отфильтровывали.

Точка плавления: 124-127°C.

Стадия E. 7-Метокси-3,4-дигидро-2Н-1,2-бензотиазин 1,1-диоксид.

1,77 г продукта, полученного на вышеописанной стадии, в 40 мл уксусной кислоты гидрировали под давлением 5 бар при 70°C в присутствии 1,75 г 10% Pd/C. Смесь оставляли охладиться до температуры окружающей среды и катализатор отфильтровывали. Фильтрат выпаривали досуха и остаток хроматографировали на диоксиде кремния, используя систему 95/5 метиленхлорида/этилацетата в качестве элюента, получая требуемый продукт.

Точка плавления: 144-145°C.

Стадия F. 3,4-Дигидро-2Н-1,2-бензотиазин-7-ол 1,1-диоксид.

14,1 мл 1М раствора VBr₃ в метиленхлориде по каплям добавляли к раствору 1 г продукта, полученного на вышеописанной стадии, в 45 мл метиленхлорида, охлажденного до -35°C. Смесь оставляли нагреться до температуры окружающей среды. После перемешивания в течение 3 ч при температуре окружающей среды, реакционную смесь вливали в воду при 5°C и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным NaCl, высушивали, фильтровали и выпаривали. Получали твердое вещество, которое ресуспендировали в небольшом количестве изопропилового эфира. Указанный в заглавии продукт отфильтровывали.

Точка плавления: 173-177°C.

Стадия G. 7-Фенокси-3,4-дигидро-2Н-1,2-бензотиазин 1,1-диоксид.

Исходя из соединения, описанного на стадии выше, получали требуемый продукт в соответствии с методикой, описанной на стадии E примера 1.

Точка плавления: 129-132°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	61,07	4,76	5,09	11,65
Найдено	61,40	4,85	5,11	11,40

Соединения из примеров 34-38 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя подходящую арилбороновую кислоты на стадии E.

Пример 34. 7-(3-Метилсульфанилфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло-[2,1-с][1,2,4]бензотиадиазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 160°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	56,33	5,01	7,73	17,69
Найдено	56,33	4,93	7,77	17,83

Пример 35. 7-(3-Этилфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадиазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 143-144°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	62,77	5,85	8,13	9,31
Найдено	62,69	5,88	8,1	9,26

Пример 36. 7-(3-Изопропилфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадиазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 171-172°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	63,66	6,19	7,81	8,95
Найдено	63,63	6,18	7,77	8,69

Пример 37. 7-(3-Фторфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадиазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 201°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	57,47	4,52	8,38	9,59
Найдено	57,06	4,51	8,15	9,63

Пример 38. 7-(3-Бромфенокси)-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Точка плавления: 193-195°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %	Br, %
Рассчитано	48,62	3,82	7,09	8,11	20,21
Найдено	48,95	3,82	7,03	8,13	20,02

Пример 39. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]бензамид.

Раствор 0,71 ммоль оксалилхлорида, разведенного 1 мл CH_2Cl_2 , по каплям добавляли к суспензии 5 мл CH_2Cl_2 и 10 мкл ДМФА, содержащей 0,46 ммоль кислоты, полученной в примере 27. Всю смесь перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды и выпаривали досуха. Параллельно, раствор 5 мл CH_2Cl_2 насыщали аммиаком и затем к нему по каплям добавляли хлоридангидрид, полученный выше, растворенный в 3 мл CH_2Cl_2 . После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разводили CH_2Cl_2 и органическую фазу промывали при отсасывании 1н. HCl , водой и насыщенным NaCl . После высушивания (MgSO_4) и удаления растворителя путем выпаривания остаток растирали в порошок в смеси изопропилового эфира и этилового эфира. Белое твердое вещество отфильтровывали, получая требуемый продукт.

Точка плавления: 139-142°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	56,81	4,77	11,69	8,92
Найдено	56,39	4,88	11,22	8,65

Пример 40. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]-N,N-диметилбензамид.

Это соединение получали в соответствии с протоколом примера 39, заменяя аммиак диметиламином в присутствии пиридина.

Точка плавления: 199-202°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	58,9	5,46	10,85	8,28
Найдено	58,97	5,54	10,66	7,86

Пример 41. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]-N-метилбензамид.

Это соединение получали в соответствии с протоколом примера 39, заменяя аммиак метиламином в присутствии пиридина.

Точка плавления: 130-135°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	57,88	5,13	11,25	8,59
Найдено	58,08	5,45	10,56	8,26

Пример 42. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиазин-7-ил)окси]анилин.

Продукт из примера 15 (2,19 ммоль) растворяли в смеси 100 мл этилацетата и 50 мл этанола; добавляли 100 мг 10% палладия на угле и гидрировали при атмосферном давлении в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали, фильтрат выпаривали досуха и остаток осаждали из эфира, получая требуемый продукт после фильтрации.

Точка плавления: 221-226°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	57,99	5,17	12,68	9,68
Найдено	57,90	5,28	12,44	9,59

Пример 43. N-{3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]фенил}-N-(метилсульфонил)метансульфонамид.

0,90 ммоль триэтиламина, DMAP на кончике шпателя и затем, по каплям, 0,90 ммоль ангидрида метансульфокислоты, разведенного 8 мл CH_2Cl_2 , добавляли к раствору 0,45 ммоль амина из примера 42 в

30 мл CH_2Cl_2 . Через одну ночь при температуре окружающей среды реакционную смесь промывали (1н. HCl , насыщенный NaCl), высушивали (MgSO_4). Два образованных продукта очищали при помощи хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом CH_2Cl_2 100%→ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5. Первый элюированный продукт соответствует диметилсульфонилованному указанному в заглавии продукту. Второе, монометилсульфонилованное соединение, соответствует продукту, описанному в следующем примере.

Точка плавления: 214-215°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	44,34	4,34	8,62	19,73
Найдено	44,72	4,55	8,55	19,84

Пример 44. N-[[3-(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирридо[2,1-с][1,2,4]бензотиазин-7-ил)окси]фенил]метансульфонамид.

Как указано в примере выше, указанный в заглавии продукт соответствует второму продукту, выделенному при хроматографировании в указанных условиях.

Точка плавления: 117-120°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	49,86	4,68	10,26	15,66
Найдено	50,13	4,77	10,06	15,34

Пример 45. N-{3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадиазин-7-ил)окси]фенил}этансульфонамид.

Это соединение получали в соответствии с методикой примера 43, используя подходящий хлорсульфонил.

Точка плавления: 169°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	51,05	5,00	9,92	15,14
Найдено	50,9	4,97	9,87	15,00

Пример 46. N-{3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадиазин-7-ил)окси]фенил}пропан-2-сульфонамид.

Это соединение получали в соответствии с методикой примера 43, используя подходящий хлорсульфонил.

Точка плавления: 179°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	52,16	5,30	9,60	14,66
Найдено	51,88	5,33	9,87	14,71

Пример 47. N-{3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадиазин-7-ил)окси]фенил}бензолсульфонамид.

Это соединение получали в соответствии с методикой примера 43, используя подходящий хлорсульфонил.

Точка плавления: 142-145°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	56,04	4,49	8,91	13,60
Найдено	56,33	4,62	8,60	13,67

Пример 48. N-{3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадиазин-7-ил)окси]фенил}ацетаамид.

Это соединение получали в соответствии с методикой примера 43, используя уксусный ангидрид.

Точка плавления: 251-253°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	57,89	5,13	11,25	8,59
Найдено	58,16	5,18	11,09	8,48

Пример 49. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]бензолсульфонамид.

Стадия А. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]бензолсульфонилхлорид.

Раствор 2 мл ледяной уксусной кислоты и 340 мкл воды насыщали SO₂ путем барботирования с газом SO₂ в течение 15 мин. Параллельно, при 5°C готовили раствор 1,51 ммоль амина из примера 42 в смеси 1,3 мл ледяной уксусной кислоты и 2,4 мл концентрированной HCl. Раствор 1,7 ммоль нитрита натрия, предварительно растворенного в 1 мл воды, по каплям добавляли к этому раствору и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 5°C. К раствору добавляли 0,6 ммоль CuCl₂·2H₂O, который насыщали SO₂, и полученную суспензию охлаждали до 5°C. Раствор диазония, полученный выше, по каплям добавляли к последней. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C и затем в течение 1,5 ч, пока температура не соответствовала температуре окружающей среды. Реакционную смесь вливали в лед и осадок отфильтровывали и промывали водой. После высушивания получали требуемый продукт в виде бежевого порошка.

Стадия В. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]бензолсульфонамид.

0,48 ммоль продукта, полученного на вышеописанной стадии А, в смеси 10 мл 28% гидроксида аммония, 2 мл воды и 1 мл ацетона перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Наблюдалось медленное превращение в раствора, и через одну ночь получали мутный оранжевый раствор. Раствор вливали в 1н. HCl, предварительно охлажденную на ледяной бане. Полученную суспензию перемешивали в течение 10 мин и неочищенный продукт восстанавливали путем фильтрации. Очищали при помощи хроматографии на диоксиде кремния, используя смесь 90/10 CH₂Cl₂/ацетон в качестве элюента.

Точка плавления: 197-200°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	48,6	4,33	10,63	16,22
Найдено	48,81	4,49	10,23	16,27

Пример 50. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]-N-пропилбензолсульфонамид.

Это соединение получали путем взаимодействия продукта со стадии А примера 49 с подходящим амином.

Точка плавления: 86-91°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	52,16	5,30	9,60	14,66
Найдено	52,96	5,30	9,33	14,41

Пример 51. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]-N-изопропилбензолсульфонамид.

Это соединение получали путем взаимодействия продукта со стадии А примера 49 с подходящим амином.

Точка плавления: 151-155°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	52,16	5,30	9,60	14,66
Найдено	52,41	5,50	9,68	14,66

Пример 52. Диэтил 3-[(5,5-диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-7-ил)окси]фенилфосфонат.

Смесь 5,40 ммоль бромового соединения из примера 38, 16,2 ммоль диэтилфосфита, 16,2 ммоль триэтиламина, 1,62 ммоль Pd[P(Ph)₃]₄ перемешивали всю ночь при 110°C в 4 мл ДМФА в потоке азота. ДМФА выпаривали, остаток ресуспендировали в этилацетате и органическую фазу промывали 1н. раствором NaOH, водой, насыщенным NaCl. После высушивания и выпаривания в вакууме получали твердую фракцию, которую кристаллизовали из эфира, получая требуемый продукт.

Точка плавления: 148-152°C

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	53,09	5,57	6,19	7,09
Найдено	53,08	5,64	6,10	6,95

Пример 53. Этилгидро 3-[(5,5-диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло-[2,1-с][1,2,4]бензотиадиазин-7-ил)окси]фенилфосфонат.

0,66 ммоль продукта из примера 52 в 3 мл 1н. NaOH перемешивали в течение 8 ч при 70°C. Реакционный раствор подкисляли 1н. HCl и белый осадок отфильтровывали, получая требуемый продукт.

Точка плавления: 177-182°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	50,94	4,99	6,60	7,56
Найдено	50,85	5,02	6,58	7,65

Пример 54. 3-[(5,5-Диоксидо-2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадиазин-7-ил)окси]фенилфосфоновая кислота.

Ацетонитрил (20 мл), 0,66 ммоль продукта из примера 52 и 1,98 ммоль бромтриметилсилана перемешивали в пробке с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель и избыток реагента выпаривали в вакууме и остаток ресуспендировали в растворе в 10 мл метанола. После перемешивания в течение 30 мин раствор выпаривали досуха и остаток ресуспендировали в 1н. HCl. Получали смолу, которую кристаллизовали путем добавления небольшого количества CH₂Cl₂. Требуемый продукт восстанавливали путем фильтрации.

Точка плавления: 166-169°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	48,49	4,32	7,07	8,09
Найдено	48,34	4,29	7,00	8,06

Пример 55. 7-(3-Метилфенокси)-3,4-дигидро-2Н-1,2-бензотиазин 1,1-диоксид.

Полученный путем сочетания продукта, полученного на стадии F примера 33 и 3-метилфенилбороновой кислоты в соответствии с методикой, описанной на стадии E примера 1.

Точка плавления: 116-118°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	62,26	5,23	4,84	11,08
Найдено	62,69	5,17	4,94	10,90

Соединения из примеров 56-61 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 28, используя этилийодид на стадии В и подходящую арилбороновую кислоту на стадии E.

Пример 56. 4-Этил-7-[(3-метилсульфанил)фенокси]-3,4-дигидро-2Н-[1,2,4]бензотиадиазин 1,1-диоксид.

Точка плавления: 127-130°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	54,83	5,18	7,99	18,30
Найдено	54,80	5,16	7,97	18,22

Пример 57. 4-Этил-7-(3-метилфенокси)-3,4-дигидро-2Н-[1,2,4]бензотиадиазин 1,1-диоксид.

Точка плавления: 72-75°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	60,36	5,70	8,80	10,07
Найдено	60,6	5,64	8,82	9,97

Пример 58. N-{3-[(4-Этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-ил)окси]фенил}метансульфонамид.

Точка плавления: 165-168°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	48,35	4,82	10,57	16,13
Найдено	48,74	5,02	10,39	16,22

Пример 59. 1-{3-[(4-Этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-ил)окси]фенил}этанон.

Точка плавления: 164-166°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	58,94	5,24	8,09	9,26
Найдено	59,06	5,24	7,81	8,88

Пример 60. Этил-7-(3-тиенилокси)-3,4-дигидро-2Н-бензо[1,2,4]тиадиазин 1,1-диоксид.

Точка плавления: 152-154°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	50,30	4,55	9,03	20,66
Найдено	50,26	4,42	8,92	20,97

Пример 61. 7-(3,4-Диметилфенокси)-4-этил-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин 1,1-диоксид.

Точка плавления: 109-111°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	61,42	6,06	8,43	9,65
Найдено	61,37	6,09	8,25	9,36

Пример 62. 3-[(4-Этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-ил)окси]анилин.

Это соединение получали путем восстановления нитропродукта из примера 15 в соответствии с методикой, описанной в примере 42.

Точка плавления: 128-132°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	56,41	5,37	13,16	10,04
Найдено	56,84	5,53	12,89	10,17

Пример 63. N-{3-[(4-Этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-ил)окси]фенил}-1,1,1-трифторметансульфонамид.

Это соединение получали путем взаимодействия амина из примера 62 с ангидридом трифторметансульфокислоты в условиях, описанных в примере 43.

Точка плавления: 136-138°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	42,57	3,57	9,31	14,21
Найдено	43,24	3,76	9,10	14,33

Пример 64. 1-{3-[(4-Этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-ил)окси]фенил}этанол.

К 0,8 мл безводного этанола добавляли небольшими порциями 0,42 ммоль NaBH_4 , затем 0,21 ммоль продукта из примера 59. Раствор перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и подкисляли путем прибавления по каплям 1н. HCl . Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органическую фазу промывали (вода, насыщенный NaCl), высушивали (MgSO_4) и выпаривали, получая требуемый продукт.

Точка плавления: 60°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	58,60	5,79	8,04	9,20
Найдено	58,57	5,71	7,75	8,97

Пример 65. 3-[(4-Этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-ил)окси]бензойная кислота.

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 27.

Точка плавления: 228-230°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	55,16	4,63	8,04	9,20
Найдено	54,89	4,69	7,89	9,32

Пример 66. 3-[(4-Этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадиазин-7-ил)окси]бензамид.

Это соединение получали путем амидирования продукта из примера 65 в соответствии с методикой из примера 39.

Точка плавления: 85-90°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	55,32	4,93	12,10	9,23
Найдено	55,21	5,13	11,52	8,85

Пример 67. 3-[(4-Этил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-бензотиадазин-7-ил)окси]-N,N-диметилбензамид.

Это соединение получали путем амидирования продукта из примера 65 в соответствии с методикой из примера 40.

Точка плавления: 65-70°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	57,58	5,64	11,19	8,54
Найдено	57,54	5,78	10,55	8,20

Пример 68. 3-Фенокси-6,6а,7,8,9,10-гексагидропиридо[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин 5,5-диоксид.

Это соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 1, используя хлорид 5-хлорпропановой кислоты на стадии А.

Точка плавления: 211-213°C.

Элементный микроанализ:

	C, %	H, %	N, %	S, %
Рассчитано	61,80	5,49	8,48	9,70
Найдено	61,61	5,45	8,35	9,79

Фармакологические исследования соединений по изобретению

Исследования возбуждающих токов, вызванных АМРА, на ооцитах лягушки

а) Способ.

Получали мРНК из коры головного мозга самцов крыс Wistar при помощи способа с использованием тиоцианата гуанидина/фенола/хлороформа. Выделяли поли-(А⁺) мРНК путем хроматографии на олиго-dТ целлюлозе и вводили в дозе 50 нг на ооцит. Ооциты инкубировали 2-3 дня при 18°C, чтобы позволить проявиться экспрессии рецепторов, и затем хранили при 8-10°C.

Электрофизиологическую регистрацию осуществляли в камере Plexiglass[®] при 20-24°C в среде OR2 (J. Exp. Zool., 1973, 184, 321-334) при помощи 2-электродного "voltage-clamp" метода, третий электрод, помещенный в ванну, был контрольным, как описано в ссылке.

Все соединения применяли при помощи инкубационной среды и электрический ток измеряли в конце периода введения. АМРА использовали в концентрации 10 мкМ. Для каждого исследуемого соединения определяли концентрацию, которая вызывает двукратное увеличение (ЕС2Х) или пятикратное увеличение (ЕС5Х) интенсивности тока, вызванного одним АМРА (5-50 нА).

б) Результаты.

Соединения по изобретению в значительной степени усиливают возбуждающие действие АМРА, и их активность существенно выше по сравнению с активностью сравнительных соединений. Соединение из примера 3, в частности, обеспечивает ЕС2Х при концентрации 0,8 мкМ и ЕС5Х при концентрации 3,6 мкМ. Что касается соединения из примера 29, то оно обеспечивает ЕС2Х при концентрации 1,4 мкМ и ЕС5Х при концентрации 4,5 мкМ.

Фармацевтическая композиция

Состав для приготовления 1000 таблеток, каждая из которых содержит дозу 100 мг:

Соединение из примера 1	100 г
Гидроксипропилцеллюлоза	2 г
Пшеничный крахмал	10 г
Лактоза	100 г
Стеарат магния	3 г
Тальк	3 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I)



где R₁ представляет собой арильную или гетероарильную группу,

R₂ представляет собой атом водорода, атом галогена или гидроксильную группу,

А представляет собой CR₄R₅ группу или NR₄ группу,

R₃ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную C₁-C₆-алкильную группу или C₃-C₇-циклоалкильную группу,

R₄ представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную C₁-C₆-алкильную группу, или

A представляет собой атом азота и вместе со смежной группой -CHR₃- образует кольцо



где m представляет собой 1, 2 или 3,

R₅ представляет собой атом водорода или атом галогена,

их изомеры и их аддитивные соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием,

где подразумевается, что

"арильная группа" обозначает ароматическую моноциклическую группу или бициклическую группу, в которой по крайней мере одно из колец является ароматическим, необязательно замещенную одной или более одинаковых или разных групп: галогеном, линейным или разветвленным C₁-C₆-алкилом (необязательно замещенным одной или более гидроксильными группами), линейным или разветвленным C₁-C₆-алкокси, линейным или разветвленным C₁-C₆-пергалоалкилом, линейным или разветвленным C₁-C₆-алкоксикарбонилем, линейным или разветвленным C₁-C₆-алкилтио, карбокси, линейным или разветвленным C₁-C₆-ацилом, линейным или разветвленным C₁-C₆-пергалоалкокси, гидрокси, циано, нитро, amino (необязательно замещенным одной или более линейной или разветвленной C₁-C₆-алкильной или линейной или разветвленной C₁-C₆-ацильной группами), аминокарбонилем (необязательно замещенным одной или более линейной или разветвленной C₁-C₆-алкильными группами), аминосульфонилом (необязательно замещенным одной или более линейной или разветвленной C₁-C₆-алкильными группами), моно- или ди-(C₁-C₆-алкилсульфонил)амино, моно- или ди-(трифторметилсульфонил)амино, PO(OR_a)(OR_b) (где R_a, R_b, которые могут быть одинаковыми или разными, представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную C₁-C₆-алкильную группу), бензилокси, или фенилом (необязательно замещенным одной или более одинаковыми или разными группами: галогеном, линейным или разветвленным C₁-C₆-алкилом, линейным или разветвленным C₁-C₆-пергалоалкилом, гидрокси или линейным или разветвленным C₁-C₆-алкокси),

"гетероарильная группа" обозначает ароматическую моноциклическую группу или бициклическую группу, в которой по крайней мере одно из колец является ароматическим, содержащую один, два или три одинаковых или разных гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещенную одной или более одинаковыми или разными группами: галогеном, линейным или разветвленным C₁-C₆-алкилом, линейным или разветвленным C₁-C₆-алкокси, линейным или разветвленным C₁-C₆-пергалоалкилом, линейным или разветвленным C₁-C₆-алкоксикарбонилем, карбокси, линейным или разветвленным C₁-C₆-ацилом, линейным или разветвленным C₁-C₆-пергалоалкокси, гидрокси, циано, нитро, amino (необязательно замещенным одной или более линейной или разветвленной C₁-C₆-алкильными группами), аминосульфонилом (необязательно замещенным одной или более линейной или разветвленной C₁-C₆-алкильными группами) или C₁-C₆-алкилсульфониламино.

2. Соединения формулы (I) в соответствии с п. 1, где R₂ представляет собой атом водорода.

3. Соединения формулы (I) в соответствии с п. 1 или 2, где группа OR₁ находится в положении b фенила.

4. Соединения формулы (I) в соответствии с любым из пп. 1, 2 и 3, где R₁ представляет собой необязательно замещенную фенильную группу.

5. Соединения формулы (I) в соответствии с любым из пп. 1-4, где A представляет собой атом азота



и вместе со смежной группой -CHR₃- образует кольцо, где m представляет собой 1, 2 или 3, предпочтительно 1.

6. Соединение формулы (I) в соответствии с п. 1, которое представляет собой 7-(3-метилфенокси)-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,2,4]бензотиадиазин 5,5-диоксид, а также его изомеры.

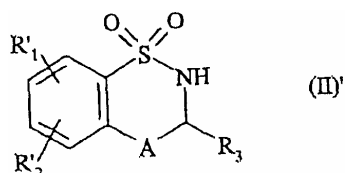
7. Соединение формулы (I) в соответствии с п. 1, которое представляет собой 3-[(5,5-диоксидо-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,2,4]бензотиадиазин-7-ил)окси]бензойную кислоту, а также ее изомеры.

8. Соединение формулы (I) в соответствии с п. 1, которое представляет собой 3-(5,5-диоксидо-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,2,4]бензотиазин-7-ил)окси]анилин, а также его изомеры.

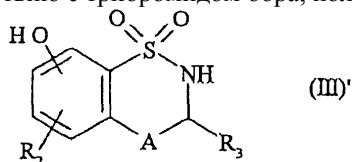
9. Соединение формулы (I) в соответствии с п. 1, которое представляет собой N-[3-(5,5-диоксидо-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-пирридо[2,1-c][1,2,4]бензотиазин-7-ил)окси]фенил]метансульфонамид, а также его изомеры.

10. Соединение формулы (I) в соответствии с п. 1, которое представляет собой этилгидро 3-[(5,5-диоксидо-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,2,4]бензотиадиазин-7-ил)окси]фенилфосфонат, а также его изомеры.

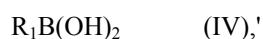
11. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, характеризующийся тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II)



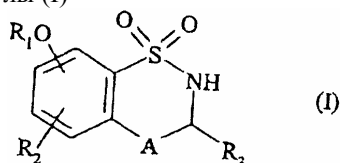
где A и R₃ имеют значения, указанные в п.1,
 R₁ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу,
 R₂ представляет собой атом водорода, атом галогена или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу,
 которое подвергают взаимодействию с трибромидом бора, получая соединение формулы (III)'



где A, R₂ и R₃ имеют значения, указанные в п.1,
 которое, в свою очередь, подвергают взаимодействию с бороновой кислотой соединения формулы (IV)'



где R₁ имеет значения, указанные для формулы (I),
 с получением соединения формулы (I)



которое при необходимости очищают в соответствии с обычными способами очистки, разделяют при необходимости на изомеры в соответствии с обычными способами разделения и превращают при необходимости в их аддитивные соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

12. Фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного компонента соединение в соответствии с любым из пп.1-10 в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми инертными, нетоксичными наполнителями или носителями.

13. Фармацевтические композиции в соответствии с п.12, которые содержат в качестве активного компонента соединение в соответствии с любым из пп.1-10 для применения в качестве лекарственных средств, таких как АМРА модуляторы.

