



(19) **UA** (11) **79 276** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20041008545 , 09.04.2003

(24) Дата начала действия патента: 11.06.2007

(30) Приоритет: 10.04.2002 HR P20020304A

(46) Дата публикации: 11.06.2007 A61K 31/424

20070101CFI20070115RMUA	A61P	1/04
20070101ALI20070115RMUA	A61P	11/06
20070101ALI20070115RMUA	A61P	17/04
20070101ALI20070115RMUA	A61P	17/06
20070101ALI20070115RMUA	A61P	17/16
20070101ALI20070115RMUA	A61P	19/02
20070101ALI20070115RMUA	A61P	19/08
20070101ALI20070115RMUA	A61P	27/02
20070101ALI20070115RMUA	A61P	29/00
20070101CLI20070115RMUA	A61P	43/00
20070101CLI20070115RMUA	C07D	263/52
20070101ALI20070115RMUA	C07D	498/04
20070101ALI20070115RMUA		

(86) Заявка PCT:
PCT/HR03/00015, 20030409

(72) Изобретатель:

Мерцеп Младен, HR,
Мезич Милан, HR,
Песич Дияна, HR,
Бенко Ива, HR

(73) Патентовладелец:

ПЛИВА-ИСТРАЗИВАЦКИ ИНСТИТУТ Д.О.О.,
HR

(54) 1-ОКСА-3-АЗАДИБЕНЗОАЗУЛЕНЬ КАК ИНГИБИТОРЫ ПРОДУЦИРОВАНИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

(57) Реферат:

Данное изобретение касается производных класса 1-окса-3-азадибензоазуленов, их фармацевтически приемлемых солей и сольватов, способов их получения и промежуточных веществ для их получения, а также их противовоспалительного действия, в частности ингибирования продуцирования фактора некроза опухоли (TNF- α) и ингибирования

продуцирования интерлейкина-1 (IL-1), и их анальгетического действия.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 8, 11.06.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **79 276** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20041008545 , 09.04.2003

(24) Effective date for property rights: 11.06.2007

(30) Priority: 10.04.2002 HR P20020304A

(46) Publication date: 11.06.2007 A61K 31/424

20070101CFI20070115RMUA	A61P	1/04
20070101ALI20070115RMUA	A61P	11/06
20070101ALI20070115RMUA	A61P	17/04
20070101ALI20070115RMUA	A61P	17/06
20070101ALI20070115RMUA	A61P	17/16
20070101ALI20070115RMUA	A61P	19/02
20070101ALI20070115RMUA	A61P	19/08
20070101ALI20070115RMUA	A61P	27/02
20070101ALI20070115RMUA	A61P	29/00
20070101CLI20070115RMUA	A61P	43/00
20070101CLI20070115RMUA	C07D	263/52
20070101ALI20070115RMUA	C07D	498/04
20070101ALI20070115RMUA		

(86) PCT application:
PCT/HR03/00015, 20030409

(72) Inventor:

MERCEP MLADEN, HR,
MESIC MILAN, HR,
PESIC DIJANA, HR,
BENKO IVA, HR

(73) Proprietor:

PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O., HR

(54) **1-OXA-3-AZA-DIBENZOAZULENES AS INHIBITORS OF TUMOUR NECROSIS FACTOR PRODUCTION AND INTERMEDIATES FOR THE PRODUCTION THEREOF**

(57) Abstract:

The present invention relates to derivatives of 1-oxa-3-aza-dibenzoazulene class, to their pharmacologically acceptable salts and solvates, to processes and intermediates for the preparation thereof, as well as to their antiinflammatory actions, in particular to the inhibition of tumour necrosis factor- α (TNF- α)

production and the inhibition of interleukin-I (IL-1) production, and to their analgetic action.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 8, 11.06.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **79 276** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:

20041008545 , 09.04.2003

(24) Дата набуття чинності: 11.06.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 10.04.2002 HR P20020304A

(46) Публікація відомостей про видачу патенту

(деклараційного патенту): 11.06.2007^{A61K} 31/424

20070101CFI20070115RMUA	A61P	1/04
20070101ALI20070115RMUA	A61P	11/06
20070101ALI20070115RMUA	A61P	17/04
20070101ALI20070115RMUA	A61P	17/06
20070101ALI20070115RMUA	A61P	17/16
20070101ALI20070115RMUA	A61P	19/02
20070101ALI20070115RMUA	A61P	19/08
20070101ALI20070115RMUA	A61P	27/02
20070101ALI20070115RMUA	A61P	29/00
20070101CLI20070115RMUA	A61P	43/00
20070101CLI20070115RMUA	C07D	263/52
20070101ALI20070115RMUA	C07D	498/04
20070101ALI20070115RMUA		

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки

відповідно до договору РСТ:

PCT/HR03/00015, 20030409

(72) Винахідник(и):

Мерцеп Младен , HR,
Мезіч Мілан , HR,
Песіч Діяна , HR,
Бенко Іва , HR

(73) Власник(и):

ПЛІВА-ІСТРАЖІВАЦКІ ІНСТІТУТ Д.О.О., HR

(54) 1-ОКСА-3-АЗАДИБЕНЗОАЗУЛЕНИ ЯК ІНГІБІТОРИ ПРОДУКУВАННЯ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

(57) Реферат:

Цей винахід стосується похідних класу 1-окса-3-азадибензоазуленів, їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів, способів їх одержання та проміжних речовин для їх

одержання, а також їх протизапальної дії, зокрема інгібування продукування фактора- α некрозу пухлини (TNF- α) та інгібування продукування інтерлейкіну-1 (IL-1), та їх анальгетичної дії.

Опис винаходу

Даний винахід стосується похідних класу і-окса-3-аза-дибензоазуленів, їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів, способів їх одержання та проміжних речовин для їх одержання, а також їх протизапальної дії, зокрема інгібування продукування фактора- α некрозу пухлини (TNF- α) та інгібування продукування інтерлейкіну-1 (IL-1), а ще їх анальгетичної дії.

До цього часу в літературі були описані похідні 1-тіа-дибензоазуленів, заміщені у 2-положенні метильною, метил-кетонною, нітро групою або похідними карбоксильних груп [Cagniant PG, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci, 1976, 283: 683-686]. Деякі похідні 1,3-діаза-дибензоазулену та їх солі відомі як новий клас сполук із протизапальною дією [US 3,711,489, US 4,198,421 та CA 967,573]. Похідні 1-тіа-дибензоазулену, що мають у 2-положенні алкілокси замісники [WO 01/878990], також мають сильну протизапальну дію.

З дибензоазуленів класу оксазолу відомі сполуки, що містять гетероатоми лише у оксазольному кільці, а саме: їх дигідро похідні з 2-фенільним замісником [Schoshichiro K et al., Yakugaku Zasshi 1967, 87:861-866 і JP 45006811] та 2-аміно похідні [ZA 6801411], але вперше були отримані і розкриті тут інші повністю ненасичені (ароматичні) дибензоазулені класу оксазолу з гетероатомом (кисень, сірка або азот) на циклогептановій частині молекули, які і являють собою предмет даного винаходу.

Наскільки нам відомо і наскільки відомо з наявної літератури, досі не було відомо, що ці сполуки можуть мати протизапальну (інгібітори секреції TNF- α та IL-1) або анальгетичну дію.

У 1975р. TNF- α було визначено як фактор сироватки, що індукується ендотоксином та викликає некроз пухлини *in vitro* та *in vivo* [Carswell EA et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1975, 72:3666-3670]. Окрім протипухлинної дії TNF- α справляє також іншу різноманітну біологічну дію, важливу для гомеостазу організму та при патофізіологічних станах. Основними джерелами TNF- α є моноцити-макрофаги, Т-лімфоцити і мастоцити.

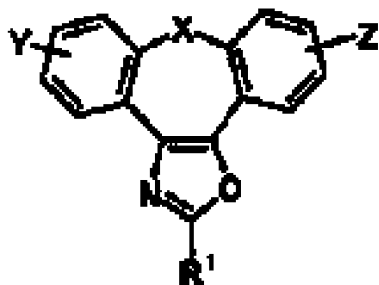
Відкриття того, що анти-TNF- α антитіла (сА2) справляють дію при лікуванні пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) [Elliott M et al., Lancet, 1994, 344:1105-1110], привело до підвищення зацікавленості у пошуках нових інгібіторів TNF- α як можливих сильних ліків проти РА. Ревматоїдний артрит - це автоімунне хронічне запальне захворювання, яке характеризується необоротними патологічними змінами в суглобах. Окрім випадків РА антагоністи TNF- α можуть також використовуватись при багатьох патологічних станах і захворюваннях, таких як спондиліт, остеоартрит, подагра та інші артритичні стани, сепсис, септичний шок, синдром токсичного шоку, atopічний дерматит, контактний дерматит, псоріаз, гломерулонефрит, червоний вовчак, склеродерма, астма, кахексія, хронічні обструктивні хвороби легень, припинення серцевої діяльності через закупорювання, резистентність до інсуліну, фіброз легень, розсіяний склероз, хвороба Крона, виразкові коліти, вірусні інфекції та СНІД.

Підтвердження біологічної важливості TNF- α були отримані в експериментах *in vivo* на мишах, в яких позбавляли активності гени миші, що відповідають за TNF- α , або його рецептор. Ці тварини є стійкими до викликаного колагеном артриту [Mori L et al., J. Immunol, 1996, 157:3178-3182] та спричиненого ендотоксином шоку [Pfeffer K et al., Cell, 1993, 73:457-467]. У тих дослідках на тваринах, де рівень TNF- α був підвищеним, наставав хронічний запальний поліартрит [Georgopoulos S et al., J.Inflamm., 1996, 46:86-97; Keffer J et al., EMBO J., 1991, 70:4025-4031], а патологічну картину вдавалось покращити інгібіторами продукування TNF- α . Лікування таких запальних і патологічних станів, як правило, включає застосування нестероїдних протизапальних ліків, а у більш важких випадках вводять солі золота, D-пеніцилінамін або метотрексат. Ці ліки діють симптоматично, але не зупиняють патологічний процес. Нові підходи у лікуванні ревматоїдного артриту ґрунтуються на таких ліках, як tenidap (тенідап), leflunomide (лефлуномід), циклоспорин, FK-506 та на біомолекулах, що нейтралізують дію TNF- α . Зараз комерційно доступними є etanercept (етанерцепт) (Enbrel, Immunex/Wyeth) - злитий білок з розчинного рецептора TNF- α та infliximab (інфліксимаб) з хімерними моноклональними людськими та мишачими антитілами (Remicade, Centocor). Окрім лікування РА етанерцепт та інфліксимаб зареєстровані як засоби для лікування хвороби Крона [Exp. Opin. Invest. Drugs, 2000, 9:103].

При лікуванні РА, окрім інгібування секреції TNF- α , також дуже важливим є інгібування секреції IL-1, оскільки IL-1 - важливий цитокін у регуляції клітин та імунорегуляції, а також при патофізіологічних станах, таких як запалення [Dinarello CA et al., Rev. Infect. Disease, 1984, 6:51]. Добре відомі такі види біологічної активності IL-1: активація Т-клітин, індукування підвищення температури, стимуляція секреції простагландину або колагенази, хемотаксія нейтрофілів та зменшення рівня заліза у плазмі [Dinarello CA, J. Clinical Immunology, 1985, 5:287]. Добре відомі два рецептори, з якими може зв'язуватись IL-1: IL-1RI та IL-1RII. У той час, як IL-1RI здійснює внутрішньоклітинну передачу сигналу, IL-1RII розташовується на поверхні клітин і не передає сигнал всередину клітини. Оскільки IL-1RII зв'язує IL-1 так само, як і IL-1RI, він може служити негативним регулятором активності IL-1. Окрім названого механізму регулювання передачі сигналу, у клітинах є ще один природний антагоніст рецептора IL-1 (IL-1ra). Цей білок зв'язується з IL-1RI, але не передає сигнал. Проте, його можливості у припиненні передачі сигналу не є значними, а його концентрація повинна перевищувати концентрацію IL-1 у 500 разів, щоб повністю припинити передачу сигналу. Рекомбінантний людський IL-1ra (Amgen) пройшов клінічні випробування [Bresnahan B et al., Arthritis Rheum., 1996, 39:73], і отримані результати свідчать про покращення клінічної картини у 472 пацієнтів з РА у порівнянні з плацебо. Ці результати показують важливість інгібування дії IL-1 при лікуванні таких захворювань, як РА, при яких продукування IL-1 порушене. Через існування синергічної дії TNF- α та IL-1 і-окса-3-аза-дибензоазулені можуть використовуватись при лікуванні станів та захворювань, пов'язаних із

збільшеною секрецією TNF- α та IL-1.

Даний винахід стосується і-окса-3-аза-добензоазуленів формули I



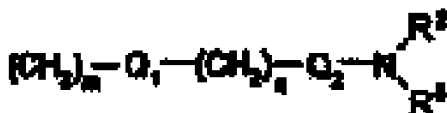
I

де

X може бути гетероатомом, таким як O, S, S(=O), S(=O)₂ або NR^a, де R^a є воднем або захисною групою;

Y та Z незалежно один від одного означають один чи кілька однакових чи різних замісників, зв'язаних з будь-яким з наявних атомів вуглецю, і можуть являти собою водень, галоген, C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, гало-C₁-C₄алкіл, гідрокси, C₁-C₄алкокси, трифторметил, трифторметокси, C₁-C₄алканоліл, аміно, аміно-C₁-C₄алкіл, N-(C₁-C₄-алкіл)аміно, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, тіол, C₁-C₄алкілтіо, сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, сульфініл, C₁-C₄алкілсульфініл, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбоніл, ціано, нітро;

R¹ може являти собою водень, C₁-C₇алкіл, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂Et, (CH₂)_mL, де m означає 1 чи 3, і L означає OH або Br; або замісник формули II



II

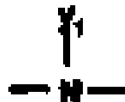
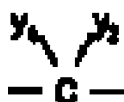
де

R² і R³ водночас або незалежно один від одного можуть являти собою водень, C₁-C₄алкіл, арил або разом з N означати необов'язково заміщений гетероцикл або гетероарил;

m означає ціле число від 1 до 3;

n означає ціле число від 0 до 3;

Q₁ і Q₂ являють собою, незалежно один від одного, кисень, сірку чи групи:



де замісники

y₁ та y₂ незалежно один від одного можуть являти собою водень, галоген, C₁-C₄алкіл або арил, гідрокси, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄алканоліл, тіол, C₁-C₄алкілтіо, сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, сульфініл, C₁-C₄алкілсульфініл, ціано, нітро або разом утворюють карбонільну чи іміно групу;

а також їх фармацевтично прийнятих солей та сольватів.

Більш прийнятними є такі сполуки: а) де X означає S або O; б) Y і/або Z означає H, Cl; в) R¹ означає H, CH₃, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂Et; г) R¹ означає (CH₂)_mL; е) символ m означає 1 чи 3; ф) L означає OH чи Br; г) R¹ відповідає формулі II; ж) m означає 1, n означає 1 чи 2, Q₁ означає O, Q₂ означає CH₂ і R¹ та R² означають CH₃.

Термін "гал", "гал" чи "галоген" означає атом галогену, який може бути фтором, хлором, бромом чи йодом.

Термін "алкіл" стосується алкільних груп, що означають алкани, з яких походять радикали, і ці радикали можуть бути нерозгалуженими, розгалуженими або циклічними або поєднанням нерозгалужених і циклічних та розгалужених і циклічних. Більш прийнятними нерозгалуженими або розгалуженими алкілами є, наприклад, метильні, етильні, пропільні, ізо-пропільні, бутильні, втор-бутильні і трет-бутильні групи. Більш прийнятними циклічними алкілами є, наприклад, циклопентил або циклогексил.

Термін "галоалкіл" означає алкільні групи, обов'язково заміщені, принаймні, одним атомом галогену. Найбільш поширеними галоалкілами є, наприклад, хлорметил, дихлорметил, трифторметил або

1,2-дихлорпропіл.

Термін "алкеніл" стосується алкенільних груп, що означають вуглеводневі радикали, котрі можуть бути нерозгалуженими, розгалуженими або циклічними або поєднанням нерозгалужених і циклічних чи розгалужених і циклічних, але мають, принаймні, один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Найбільш часто застосовуваними алкенілами є етеніл, пропеніл, бутеніл або циклогексеніл.

Термін "алкініл" стосується алкінільних груп, що означають вуглеводневі радикали, що можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими та містять, принаймні, один і, максимум, два потрійні вуглець-вуглецеві зв'язки. Найбільш часто застосовуваними алкінілами є етиніл, пропініл або бутиніл.

Термін "алкокси" означає нерозгалужені чи розгалужені ланцюжки алкокси групи. Прикладами таких груп є метокси, пропокси, проп-2-окси, бутокси, бут-2-окси чи метилпроп-2-окси.

Термін "арил" стосується груп, що означають ароматичне кільце, наприклад, фенільне, а також злиті ароматичні кільця. Арил містить одне кільце з, принаймні, 6 атомами вуглецю або два кільця, які разом містять 10 атомів вуглецю, що мають переміжні подвійні (резонансні) зв'язки між атомами вуглецю. Найбільш часто застосовуваними арилами є, наприклад, феніл чи нафтил. Загалом, арильні групи можуть бути приєднані до решти частини молекули у будь-якого наявного атому вуглецю, прямо чи через C₁-C₄алкіленову групу, таку як метиленова чи етиленова.

Термін "гетероарил" стосується груп, що є ароматичними чи частково ароматичними групами з моноциклічним або біциклічним кільцем із 4-12 атомами вуглецю, що містять, принаймні, один гетероатом, такий як O, S чи N, а наявний атом азоту або вуглецю є місцем зв'язування групи до решти частини молекули, прямо чи через C₁-C₄алкіленову групу, як визначено вище. Прикладами є тіофеніл, піроліл, імідазоліл, піридиніл, оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, тетразоліл, піримідиніл, піразиніл, хінолініл або триазиніл.

Термін "гетероцикл" стосується п'ятичленних або шестичленних, повністю насичених або частково ненасичених гетероциклічних груп, що містять, принаймні, один гетероатом, такий як O, S чи N, а наявний атом азоту або вуглецю є місцем зв'язування групи до решти частини молекули, прямо чи через C₁-C₄алкіленову групу, як визначено вище. Найбільш частими прикладами є морфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, піразиніл або імідазоліл.

Термін "алканойлова" група означає нерозгалужені ланцюжки ацильної групи, такі як форміл, ацетил чи пропаноїл.

Термін "аройльна" група означає ароматичні ацильні групи, такі як бензоїл.

Термін "необов'язково заміщений алкіл" означає алкільні групи, які можуть необов'язково додатково заміщеними одним, двома, трьома чи більшою кількістю замісників. Такі замісники можуть являти собою атом галогену (більш прийнятно, фтор, хлор чи бром), гідрокси, C₁-C₄алкокси (більш прийнятно, метокси чи етокси), тіол, C₁-C₄алкілтіо (більш прийнятно, метилтіо чи етилтіо), аміно, N-(C₁-C₄) алкіламіно (більш прийнятно, N-метиламіно або N-етиламіно), N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)-аміно (більш прийнятно, диметиламіно або діетиламіно), сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл (більш прийнятно, метилсульфоніл або етилсульфоніл), сульфініл, C₁-C₄алкілсульфініл (більш прийнятно, метил сульфініл).

Термін "необов'язково заміщений алкеніл" означає алкенільні групи, необов'язково додатково заміщені одним, двома чи трьома атомами галогену. Такими замісниками можуть бути, наприклад, 2-хлоретеніл, 1,2-дихлоретеніл або 2-бром-пропен-1-іл.

Термін "необов'язково заміщений арил, гетероарил чи гетероцикл" означає арильні, гетероарильні чи гетероциклічні групи, які можуть необов'язково додатково заміщеними одним чи двома замісниками. Такі замісники можуть являти собою галоген (більш прийнятно, хлор чи фтор), C₁-C₄алкіл (більш прийнятно, метил, етил чи ізопропіл), ціано, нітро, гідрокси, C₁-C₄алкокси (більш прийнятно, метокси чи етокси), тіол, C₁-C₄алкілтіо (більш прийнятно, метилтіо чи етилтіо), аміно, N-(C₁-C₄) алкіламіно (більш прийнятно, N-метиламіно або N-етиламіно), N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)-аміно (більш прийнятно, N,N-диметиламіно або N,N-діетиламіно), сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл (більш прийнятно, метилсульфоніл або етилсульфоніл), сульфініл, C₁-C₄алкілсульфініл (більш прийнятно, метил сульфініл).

Якщо X означає NR^a, і R^a означає захисну групу, то R^a означає такі групи, як алкіл (більш прийнятно, метил чи етил), алканойл (більш прийнятно, ацетил), алкоксикарбоніл (більш прийнятно, метоксикарбоніл або тпрет-бутоксикарбоніл), арилметоксикарбоніл (більш прийнятно, бензилоксикарбоніл), ароїл (більш прийнятно, бензоїл), ариалкіл (більш прийнятно, бензил), алкілсиліл (більш прийнятно, триметилсиліл) або алкіл силілалкоксил (більш прийнятно, триметилсилілетоксиметил).

Якщо R² і R³ разом з N означають гетероарил або гетероцикл, це означає, що такі гетероарили чи гетероцикли мають, принаймні, один атом вуглецю, заміщений атомом азоту, через який групи приєднані до решти частини молекули. Прикладами таких груп є морфолін-4-іл, піперидин-1-іл, піролідин-1-іл, імідазол-1-іл або піперазин-1-іл.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується солей сполук формули I та включає, наприклад, солі з C₁-C₄алкілгалідами (більш прийнятно, метилбромід, метилхлорид) (четвертинні солі амонію), неорганічними кислотами (соляна, бромисто-воднева, фосфорна, метафосфорна, азотна чи сірчана кислоти) або органічними кислотами (винна, оцтова, лимонна, малеїнова, молочна, фумарова, бензойна, бурштинова, метансульфонова або p-толуолсульфонова кислоти).

Деякі сполуки формули I можуть утворювати солі із органічними чи неорганічними кислотами чи основами, і всі вони включені до цього винаходу.

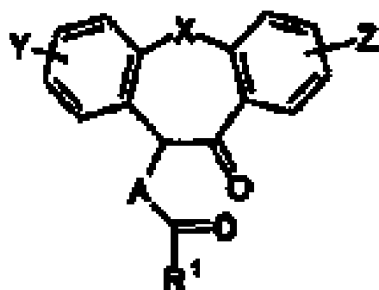
Сольвати (найбільш часто - гідрати), які можуть утворювати сполуки формули I чи їх солі, також є предметом цього винаходу.

Залежно від природи конкретних замісників, сполуки формули I можуть мати геометричні ізомери та один чи кілька хіральних центрів так, що можуть існувати енантіомери чи діастереоізомери. Даний винахід також стосується таких ізомерів та їх сумішей, включаючи рацемати.

Даний винахід також стосується усіх можливих таутомерних форм конкретних сполук формули I.

Ще один предмет цього винаходу стосується отримання сполук формули I у способи, що включають

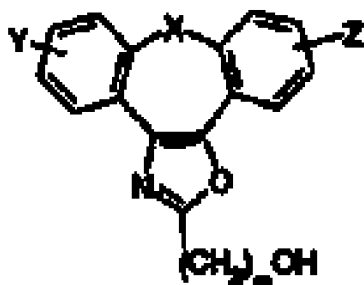
- а) для сполук формули I,
циклізацію сполуки формули III



III

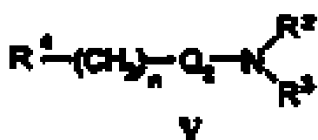
де A означає -O- чи -NH-;

б) для сполук формули I, де Q₁ означає -O-,
реакцію спиртів формули IV:



IV

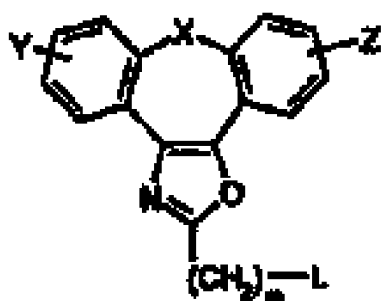
з сполуками формули V:



V

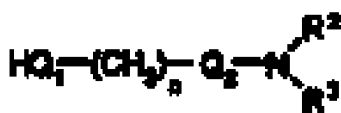
де R⁴ означає відщеплювану групу;

с) для сполук формули I, де Q₁ означає -O-, -NH-, -S- або -C≡C-,
реакцію сполук формули IVa:



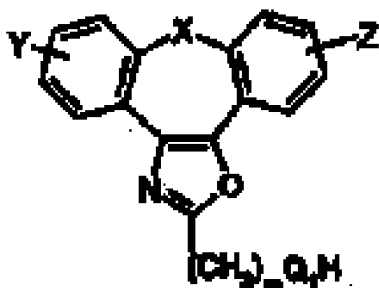
IVa

де L означає відщеплювану групу;
з сполуками формули Va



Va

d) для сполук формули I, де Q₁ означає гетероатом -O-, -NH- або -S-, реакцію сполук формули IVb



IVb

з сполуками формули V, де R⁴ означає відщеплювану групу;

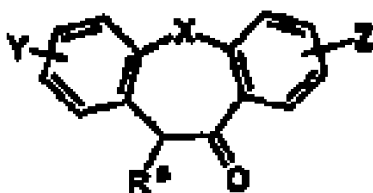
е) для сполук формули I, де Q₁ означає -C=C-,

реакцію з сполуками формули IVb, де Q₁ означає карбоніл, з фосфористими ілідами.

Способи приготування:

а) Циклізацію сполук формули III проводять із використанням методів, розкритих для отримання аналогічних сполук. Так, наприклад, сполуки формули III, де A означає -NH-, можна циклізувати шляхом проведення реакції із POCl₃ в органічних розчинниках (більш прийнятно, бензолі чи толуолі) при температурі кипіння протягом 1-5 годин [Lombardino JG, J. Heterocycl. Chem., 1974, 11: 17-21], а циклізацію сполук формули III, де A означає -O-, проводять у присутності ацетату амонію в оцтовій кислоті при температурі кипіння протягом 5-10 годин. Отримані тетрациклічні продукти виділяють за допомогою хроматографії на силікагельній колонці або шляхом перекристалізації з підходящого розчинника.

Вихідні сполуки для отримання сполук формули III - кетони формули VI,



VI

де R⁵ означає H, вже відомі, або їх можна приготувати у способи, розкриті для отримання аналогічних сполук. Шляхом проведення реакції нітриту натрію у етанольній соляній кислоті з кетоном формули VI, де R⁵ означає H, отримують відповідний оксим, який шляхом відновлення металом, таким як цинк, в оцтовій кислоті дає аміно сполуку формули VI, де R⁵ означає NH₂ групу. Аналогічний хід реакції розкритий у [US 4,191,421]. Під дією мурашиної кислоти [Romo D et al., J. Am. Chem. Soc, 1998,120: 12237-12254] або кислих хлоридів відповідно до звичайного метода утворюються сполуки формули III, де A означає -NH-групу. Шляхом ацилоксилювання відповідного кетону формули VI, де R⁵ означає атом H, з Pb(OAc)₄ [Cavill GWK, Organic Oxidation Processes; 1955, 4:4426-4429] отримують сполуки формули III, де A означає -O-.

б) Сполуки формули I відповідно до цього способу можуть бути отримані шляхом проведення реакції спиртів формули IV та сполук формули V, де R⁴ означає відщеплювану групу, що може являти собою атом галогену (частіше за все - бром, йод чи хлор) або сульфонілокси групу (частіше за все - трифторметилсульфонілокси чи р-толуолсульфонілокси). Реакцію конденсації можна проводити відповідно до методів, розкритих для отримання аналогічних сполук [Menozzi G et al., J. Heterocyclic Chem., 1997, 34:963-968 або WO 01/87890]. Реакцію проводять при температурі від 20°C до 100°C протягом 1-24 годин у двофазній системі (більш прийнятно, з 50% NaOH/толуол) у присутності міжфазного каталізатора (більш прийнятно, бензилтриетиламонійхлориду,

бензилтриетиламонійброміду, цетилтриметилброміду). Після обробки реакційної суміші утворені продукти виділяють шляхом перекристалізації або за допомогою хроматографії на силікагельній колонці.

Вихідні сполуки - спирти формули IV - можна отримати з сполук формули I, де R^1 означає підходящу функціональну групу. Таким чином, наприклад, спирти формули IV можна отримати шляхом відновлення алканойльної групи (наприклад, форміл) або алкілоксикарбонільної групи (наприклад, метилоксикарбоніл або етилоксикарбоніл) із використанням гідридів металів, таких як алюмогідрид літію або борогідрид натрію. Діла, спирти формули IV можна отримати шляхом гідролізу відповідних складних ефірів в лужному чи кислотному середовищі.

Вихідні сполуки формули V вже відомі, або їх можна приготувати у способи, розкриті для отримання аналогічних сполук.

с) Сполуки формули I відповідно до цього способу можуть бути отримані шляхом проведення реакції сполук формули IVa, де L означає відщеплювану групу, визначену вище для R^4 , та сполук формули Va, де Q_1 означає кисень, азот, сірку чи $-C\equiv C-$. Найбільш підходящими реакціями конденсації є реакції нуклеофільного заміщення по насиченому атому вуглецю, як це описано в літературі.

Вихідні сполуки формули IVa (частіше за все - галіди) можна отримати шляхом галогенування (наприклад, бромовання чи хлорування) спиртів формули IV із звичайними агентами галогенування (наприклад, бромисто-водневою кислотою, PBr_3 , $SOCl_2$ або PCl_5) у способи, описані в літературі. Отримані сполуки можуть виділятися або використовуватись без виділення в якості підходящих проміжних сполук для отримання сполук формули I.

Вихідні сполуки формули Va вже відомі, або їх можна приготувати у способи, розкриті для отримання аналогічних сполук.

д) Сполуки формули I, де Q_1 означає $-O-$, $-NH-$ або $-S-$, можна отримати шляхом конденсації сполук формули IVb та сполук формули V, де R^4 означає визначену вище відщеплювану групу. Реакцію можна проводити в умовах, описаних для способу b), або як реакції нуклеофільного заміщення, описані в літературі. Вихідні спирти, аміни та тіоли можна одержати шляхом проведення реакції води, аміаку чи сірководню з сполуками IVa у способи, описані в літературі.

е) Спирти формули IV можна окислити до відповідних сполук формули IVb, де Q_1 означає карбоніл, і які можуть далі, шляхом реакції із відповідними ілідними реагентами, забезпечувати подовження ланцюжка та утворення алкенільного замісника з карбонільними чи складноефірними групами, як описано у патентній заявці [HR №20000310].

Окрім зазначених вище реакцій сполуки формули I можна отримати шляхом перетворення інших сполук формули I, і слід розуміти, що даний винахід також охоплює ці сполуки та способи. Особливим прикладом зміни функціональної групи є реакція альдегідної групи із вибраними фосфористими ілідами, яка дає подовження ланцюжка та утворення алкенільного замісника з карбонільними чи складноефірними групами, як описано у патентній заявці [HR №20000310]. Ці реакції проводять у розчинниках, таких як бензол, толуол чи гексан при підвищеній температурі (частіше за все - при температурі кипіння).

Шляхом проведення реакції сполук формули IVa з 1-алкіном у лужному середовищі (такому як амід натрію в аміаку) отримують сполуки формули I, де Q_1 - це $-C\equiv C-$. Умови реакцій цього способу наведені в літературі. При аналогічних умовах реакції (нуклеофільне заміщення) можна отримати різні простоефірні, тіоефірні чи амінові похідні.

Форматування сполук формули I у такі способи, як, наприклад, ацилювання Вілсмейера чи реакція $n-BuLi$ та N,N -диметилформаміду є ще одним загальним прикладом перетворення. Умови реакцій цих способів добре відомі з літератури.

Шляхом гідролізу сполук формули I, що мають нітрильні, амідні чи складноефірні групи, можна одержати сполуки із карбоксильною групою, які є придатними проміжними сполуками для отримання інших сполук із новими функціональними групами, як, наприклад, складні ефіри, аміди, галіди, ангідриди, спирти чи аміни.

Реакції окислення чи відновлення являють собою ще одну можливість зміни замісників у сполуках формули I. Найбільш часто використовуваними окислювальними агентами є пероксиди (перекис водню, m -хлорпербензойна кислота або пероксид бензоїлу) або іони перманганату, хромату чи перхлорату. Таким чином, наприклад, шляхом окислення спиртової групи піридинілдіхроматом чи піридинілхлорхроматом утворюється альдегідна група, яку шляхом подальшого окислення можна перетворити на карбоксильну. Шляхом окислення сполук формули I, де R^1 означає алкіл, тетраацетатом свинцю в оцтовій кислоті або iV -бромсукцинімідом з використанням каталітичної кількості пероксиду бензоїлу отримують відповідну карбонільну похідну.

Шляхом селективного окислення алкілтіо групи можна отримати алкілсульфініл чи алкілсульфоніл групи.

Шляхом відновлення сполук із нітро групою можна приготувати аміно сполуки. Реакцію проводять при стандартних умовах каталітичної гідрогенізації або електрохімічно. Шляхом каталітичної гідрогенізації з використанням паладію на вугіллі можна перетворити алкенільні замісники на алкільні або нітрильні групи - на аміноалкільні.

Різні замісники ароматичної структури в сполуках формули I можна вводити шляхом проведення стандартних реакцій заміщення або шляхом звичайних змін окремих функціональних груп. Прикладами таких реакцій є ароматичні заміщення, алкілювання, галогенування, гідроксилювання, а також окислення чи відновлення замісників. Реагенти та умови реакцій відомі з літератури. Так, наприклад, шляхом ароматичного заміщення вводиться нітрогрупа у присутності концентрованої азотної кислоти і сірчаної кислоти. Шляхом використання ацилгалідів або алкілгалідів можна вводити ацильну групу чи алкільну групу. Реакцію проводять у присутності

кислот Льюїса, таких як алюмінію- чи заліза-трихлорид в умовах реакції Фриделя-Крафтса. Шляхом відновлення нітрогрупи отримують аміногрупу, яку за допомогою реакції діазотування перетворюють на підходящу вихідну групу, котру можна замінити однією з таких груп: H, CN, OH, Hal.

Для запобігання небажаній взаємодії у хімічних реакціях часто виникає необхідність у захисті певних груп, таких як гідрокси, аміно, тіо чи карбокси. Для цього можуть використовуватись різноманітні захисні групи [Green TW, Wuts PGH, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999], а вибір, використання та усунення їх відповідають звичайним способам хімічного синтезу.

Зручними захисними групами для захисту аміно чи алкіламіно груп є такі групи, як, наприклад, алканойл (ацетил), алкоксикарбоніл (метоксикарбоніл, етоксикарбоніл або трет-бутоксикарбоніл); арил метоксикарбоніл (бензилоксикарбоніл), ароїл (бензоїл) або алкілсиліл (триметилсиліл або триметилсилілетоксиметил) групи. Умови вилучення захисної групи залежать від вибору та характеристик цієї групи. Таким чином, наприклад, ацильні групи, такі як алканойл, алкоксикарбоніл або ароїл можуть бути вилучені шляхом гідролізу у присутності основи (гідроксиду натрію або гідроксиду калію), трет-бутоксикарбоніл або алкілсиліл (триметилсиліл) можуть вилучатись шляхом обробки підходящою кислотою (соляною, сірчаною, фосфорною чи трифтороцтовою кислотою), а арилметоксикарбонільну групу (бензилоксикарбоніл) можна вилучити шляхом гідрогенізації з використанням такого каталізатора, як паладій на вугіллі.

Солі сполук формули I можна приготувати у загально відомі способи, такі як, наприклад, шляхом проведення реакції сполук формули I з відповідною основою чи кислотою у відповідному розчиннику чи суміші розчинників, наприклад, простих ефірах (діетиловий ефір) чи спиртах (етанол, пропанол або ізопропанол).

Іншим предмет даного винаходу стосується використання даних сполук у лікуванні запальних захворювань та станів, особливо усіх захворювань та станів, що викликаються надлишковою секрецією TNF- α та IL-1.

Інгібітори продукування цитокінів або посередників запалення, що є предметом даного винаходу, або їх фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватись для виготовлення ліків для лікування та профілактики будь-якого патологічного стану чи хвороби, що викликається надлишковим нерегульованим продукуванням цитокінів або посередників запалення, причому ці ліки мають містити ефективну дозу зазначених інгібіторів.

Даний винахід, зокрема, стосується ефективної дози інгібітору TNF- α , яку можна визначити у звичайні способи.

Далі, цей винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять ефективну нетоксичну дозу даних сполук, а також фармацевтично прийнятні носії чи сольвенти.

Приготування фармацевтичних композицій може включати змішування, гранулювання, таблетування та розчинення інгредієнтів. Хімічні носії можуть бути твердими чи рідкими. Твердими носіями може бути лактоза, сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, стеарат магнію, жирні кислоти тощо. Рідкими носіями можуть бути сиропи, олії, такі як оливкова олія, соняшникова олія чи соєва олія, вода тощо. Аналогічно, носій може включати компонент для уповільненого вивільнення активного компонента, такий як, наприклад, гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Могуть використовуватись різні форми фармацевтичних композицій. Так, у випадку використання твердого носія ці форми можуть бути таблетками, твердими желатиновими капсулами, порошком чи гранулами, що можуть вводитись per os у капсулах. Кількість твердого носія може бути різною, але зазвичай вона становить від 25мг до 1г. Якщо використовується рідкий носій, композиція може бути у формі сиропу, емульсії, м'яких желатинових капсул, стерильних ін'єкційних рідин, таких як ампули чи неводні рідкі суспензії.

Сполуки відповідно до цього винаходу можуть вводитись per os, парентерально, локально, інтраназально, інтраректально і інтравагінально. Парентеральний шлях введення означає тут внутрішньовенне, внутрішньом'язове та підшкірне введення. Відповідні композиції даних сполук можуть використовуватись для профілактики, а також лікування різних захворювань і патологічних запальних станів, викликаних надлишковим нерегульованим продукуванням цитокінів або посередників запалення, в основному TNF- α . Вони включають ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит та інші артричні патологічні стани та захворювання, екземи, псоріаз та інші запальні стани шкіри, такі як опіки, викликані УФ променями (сонячні промені та випромінювання від інших таких УФ джерел), запальні захворювання очей, хворобу Крона, виразкові коліти та астму.

Інгібіторну активність сполук цього винаходу на секрецію TNF- α та IL-1 визначали у таких експериментах in vitro та in vivo:

Визначення секреції TNF- α та IL-1 in vitro в мононуклеарних клітинах периферичної крові людини

Мононуклеари периферичної крові людини (PBMC) готували з гепаринізованої суцільної крові, а потім відділяли PBMC на Ficoll-Paque™ Plus (Amersham-Pharmacia).

Для визначення рівня TNF- α , $3,5 \times 10^4$ клітин культивували у загальному об'ємі 200мкл протягом 18-24 годин на плашках для титрування із плоским дном (96 лунок, Falcon) у середовищі RPMI 1640, в яке додавали 10% FBS (фетальної бичачої сироватки, Biowhittaker), попередньо інактивованої при 54°C/30хвил, 10од/мл пеніциліну, 100мг/мл стрептоміцину та 20мМ HEPES (GIBCO). Клітини інкубували при 37°C в атмосфері з 5% CO₂ і вологістю 90%. У негативному контролі клітини інкубували лише у середовищі (NC), а у позитивному контролі секрецію TNF- α ініціювали додаванням 1нг/мл ліпополісахаридів [LPS, E. coli серотип 0111:B₄, SIGMA] (PC). Ефект випробуваних сполук на секрецію TNF- α вивчали після додавання їх у культури клітин, стимульовані LPS (TS). Рівень TNF- α у надосадовій рідині клітин вимірювали за допомогою ELISA (імуносорбентний аналіз із застосуванням фіксованих ферментів) відповідно до рекомендацій виробника (R&D Systems). Чутливість тесту становила <3пг/мл TNF- α . Рівень IL-1 визначали у випробуванні з тими самими умовами і такою самою кількістю

клітин, з такою самою концентрацією стимулюючої речовини за допомогою ELISA (R&D Systems). Процент інгібування продукування TNF- α або IL-1 розраховували за формулою:

$$\% \text{ інгібування} = [1 - (\text{TS} - \text{NC}) / (\text{PC} - \text{NC})] * 100.$$

Значення IC₅₀ визначали як концентрацію речовини, при якій інгібування продукування TNF- α становило 50%.

Активними вважаються сполуки із IC₅₀ 20мкМ чи менше.

Визначення секреції TNF- α та IL-1 in vitro в перитонеальних макрофагах миші

Для отримання перитонеальних макрофагів самцям мишей лінії Balb/C віком від 8 до 12 тижнів ін'єкували і.р. (внутрішньочеревно) 300мг зимосану (SIGMA), розчиненого у фосфатному буфері (PBS) у загальному об'ємі 10 мл/мишу. Через 24 години мишей гуманно умиротворяли згідно з положеннями Закону про лабораторних тварин. Черевну порожнину промивали стерильним фізіологічним розчином (5мл). Отримані перитонеальні макрофаги промивали двічі стерильним фізіологічним розчином, а після останнього центрифугування (350г/10хв) ресуспендували у RPMI 1640, в яке додавали 10% FBS. Для визначення рівня секреції TNF- α , 5 $\times$ 10⁴ клітин/лунку культивували у загальному об'ємі 200мкл протягом 18-24 годин на плашках для титрування із плоским дном (96 лунок, Falcon) у середовищі RPMI 1640, в яке додавали 10% фетальної бичачої сироватки (FBS, Biowhittaker), попередньо інактивованої нагріванням, 100од/мл пеніциліну, 100мг/мл стрептоміцину, 20мМ HEPES та 50мкМ 2-меркаптоетанолу (усі від GIBCO). Клітини інкубували при 37°C в атмосфері з 5% CO₂ і вологістю 90%. У негативному контролі клітини інкубували лише у середовищі (NC), а у позитивному контролі секрецію TNF- α ініціювали додаванням 10нг/мл ліпополісахаридів [LPS, E. coli серотип 0111:B₄, SIGMA] (PC). Ефект випробуваних сполук на секрецію TNF- α вивчали після додавання їх у культури клітин, стимульовані LPS (TS). Рівень TNF- α у надосадовій рідині клітин вимірювали за допомогою ELISA (R&D Systems, Biosource). Рівень IL-1 визначали у випробуванні, ідентичному випробуванню для TNF- α із використанням процедури ELISA (R&D Systems). Процент інгібування продукування TNF- α або IL-1 розраховували за формулою:

$$\% \text{ інгібування} = [1 - (\text{TS} - \text{NC}) / (\text{PC} - \text{NC})] * 100.$$

Значення IC₅₀ визначали як концентрацію речовини, при якій інгібування продукування TNF- α становило 50%.

Активними вважаються сполуки із IC₅₀ 10мкМ чи менше.

Модель in vivo викликаної LPS надлишкової секреції TNF- α або IL-1 у миші

Секрецію TNF- α або IL-1 у миші індукували відповідно до вже розкритого способу [Badger AM et al, J. Pharmac. Env. Therap., 1996, 279:1453-1461]. Для цього використовували самців Balb/C віком 8-12 тижнів у групах по 6-10 тварин. Тварин обробляли р.о. лише розчинником (у негативному та позитивному контролях) або розчинами речовин за 30 хвилин до і.р. введення LPS [E. coli серотип 0111:B₄, Sigma] у дозі 25мкг/тварину. Через дві години тварин гуманно умиротворяли ін'єкцією і.р. Roumpun (Роумпуну) (Bayer) і Ketanest (Кетанесту) (Parke-Davis). Аналіз крові кожної тварини відбирали у пробірки Vacutainer (Becton Dickinson), а плазму відділяли відповідно до інструкцій виробника. Рівень TNF- α у плазмі вимірювали за допомогою ELISA (Biosource, R&D Systems) відповідно до рекомендацій виробника. Чутливість тесту становила <3пг/мл TNF- α . Рівень IL-1 визначали за допомогою процедури ELISA (R&D Systems). Процент інгібування продукування TNF- α або IL-1 розраховували за формулою:

$$\% \text{ інгібування} = [1 - (\text{TS} - \text{NC}) / (\text{PC} - \text{NC})] * 100.$$

Активними вважають речовини, що забезпечують 30% чи більше інгібування продукування TNF- α у дозі 10мг/кг.

Випробування анальгетичної дії із підрахунком кількості корчів

У цьому тесті біль спричиняли ін'єкцією подразнювача, як правило, оцтової кислоти, у черевну порожнину миші. Тварини відповідали характерними корчами, які і дали назву тесту [Collier HOJ et al., Pharmac. Chemother., 1968, 32:295-310; Fukawa K et al., J. Pharmacol. Meth., 1980, 4:251-259; Schweizer A. et al., Agents Actions, 1988, 23:29-31]. Це випробування підходить для визначення анальгетичної активності сполук. Процедура: використовувались миші-самці Balb/C (Charles River, Італія) у віці 8-12 тижнів. У контрольній групі вводили метилцелюлозу р.о. за 30 хвилин до і.р. введення оцтової кислоти у концентрації 0,6%, а в тестових групах вводили стандартну (ацетилсаліцилова кислота) або тестові речовини в метилцелюлозі р.о. за 30 хвилин до і.р. введення 0,6% оцтової кислоти (об'єм 0,1мл/10г). Мишей поодиночки приміщували під скляні конуси, та для кожної тварини реєстрували кількість корчів за період 20 хвилин. Процент інгібування корчів розраховували за формулою:

$$\% \text{ інгібування} = (\text{середнє значення кількості корчів у контрольній групі} - \text{кількість корчів у тестовій групі}) / \text{кількість корчів у контрольній групі} * 100.$$

Сполуки, що демонстрували таку саму чи кращу анальгетичну дію, як у ацетилсаліцилової кислоти, вважались активними.

In vivo модель LPS-індукованого шоку у мишей

Використовувались миші-самці Balb/C (Charles River, Італія) у віці 8-12 тижнів. LPS, виділений з Serratia marcescens (Sigma, L-6136), розідили стерильним фізіологічним розчином. Першу ін'єкцію LPS здійснювали внутрішньошкірно в дозі 4мкг/мишу. Через 18-24 години LPS вводили і.в. у дозі 200мкг/мишу. У контрольній групі здійснювали дві ін'єкції LPS у описаний вище спосіб. У тестових групах вводили речовини р.о. за півгодини до кожного введення LPS. Спостерігали за виживанням тварин через 24 години.

Сполуки, що давали процент виживання 40% або краще при дозі 30мг/кг, вважались активними.

Сполуки Прикладів 7 та 9 демонструють активність, принаймні, у двох з проведених тестів. Однак, ці результати лише ілюструють біологічну активність сполук, але жодним чином не обмежують даний винахід.

Способи приготування з прикладами

Даний винахід ілюструється, але жодним чином не обмежується наведеними далі Прикладами.

Приклад 1

1-Окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен (1; Таблиця 1)

До розчину POCl_3 (0,137г, 0,892ммоль) у безводному толуолі (5мл) додавали N-(11-оксо-10,11-дигідро-добензо[б,г]тієпін-10-іл)-формамід (III; $\text{X}=\text{S}$, $\text{Y}=\text{Z}=\text{H}$, $\text{A}=\text{NH}$, $\text{R}^1=\text{H}$) (0,06г, 0,223ммоль), розчинений у толуолі (10мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім толуол випарювали досуха, додавали воду та екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт промивали насиченим розчином NaHCO_3 і водою та висушували над безводним Na_2SO_4 . Розчинник випарювали і після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли маслянистий продукт.

У той самий спосіб, виходячи з:

N-(11-оксо-10,11-дигідро-добензо[б,г]оксепін-10-іл)-формаміду (III; $\text{X}=\text{O}$, $\text{Y}=\text{Z}=\text{H}$, $\text{A}=\text{NH}$, $\text{R}^1=\text{H}$);

N-(11-оксо-10,11-дигідро-добензо[б,г]тієпін-10-іл)-сукцинамової кислоти етилового складного ефіру (III;

$\text{X}=\text{S}$, $\text{Y}=\text{Z}=\text{H}$, $\text{A}=\text{NH}$, $\text{R}^1=(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$);

N-(11-оксо-10,11-дигідро-добензо[б,г]оксепін-10-іл)-сукцинамової кислоти етилового складного ефіру (III; $\text{X}=\text{O}$, $\text{Y}=\text{Z}=\text{H}$, $\text{A}=\text{NH}$, $\text{R}^1=(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$),

отримували сполуки:

1,8-діокса-3-аза-добензо[е,г]азулен;

3-(1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен-2-іл)-пропіонової кислоти етиловий складний ефір;

3-(1,8-діокса-3-аза-добензо[е,г]азулен-2-іл)-пропіонової кислоти етиловий складний ефір;

(Таблиця 1, сполуки 2-4)

Приклад 2

2-Метил-1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен (5; Таблиця 1)

До розчину 11-оксо-10,11-дигідро-добензо[б,г]тієпін-10-іл оцтової кислоти складного ефіру (III; $\text{X}=\text{S}$, $\text{Y}=\text{Z}=\text{H}$, $\text{A}=\text{O}$, $\text{R}^1=\text{CH}_3$) (0,9106г, 3,204ммоль) у оцтовій кислоті (25мл) додавали ацетат амонію (2,47г, 32,04ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 12 годин, а потім розбавляли водою (50мл), нейтралізували аміаком та екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт висушували над безводним Na_2SO_4 та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці отримували продукт у вигляді жовтого порошку.

У той самий спосіб, виходячи з:

11-оксо-10,11-дигідро-добензо[б,г]оксепін-10-іл оцтової кислоти складного ефіру (III; $\text{X}=\text{O}$, $\text{Y}=\text{Z}=\text{H}$, $\text{A}=\text{O}$, $\text{R}^1=\text{CH}_3$);

2-хлор-11-оксо-10,11-дигідро-добензо[б,г]тієпін-10-іл оцтової кислоти складного ефіру (III; $\text{X}=\text{S}$, $\text{Y}=\text{H}$, $\text{Z}=\text{2-Cl}$, $\text{A}=\text{O}$, $\text{R}^1=\text{CH}_3$);

2-хлор-11-оксо-10,11-дигідродобензо[б,г]оксепін-10-іл оцтової кислоти складного ефіру (III; $\text{X}=\text{O}$, $\text{Y}=\text{H}$, $\text{Z}=\text{2-Cl}$, $\text{A}=\text{O}$, $\text{R}^1=\text{CH}_3$);

отримували сполуки:

2-метил-1,8-діокса-3-аза-добензо[е,г]азулен;

5-хлор-2-метил-1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен у суміші з

11-хлор-2-метил-1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азу леном

5-хлор-2-метил-1,8-діокса-3-аза-добензо[е,г]азулен у суміші з

11-хлор-2-метил-1,8-діокса-3-аза-добензо[е,г]азу леном

(Таблиця 1, сполуки 6-10).

Приклад 3

1-Окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен-2-карбальдегід (11; Таблиця 1)

До розчину сполуки 1 (0,334г, 1,331ммоль) у безводному тетрагідрофурані (15мл), охолодженого до -78°C , повільно краплями додавали n-BuLi (0,256г, 3,985ммоль), розчинений у гексані (2,4мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при тій самій температурі, а потім додавали безводний диметилформамід (0,243г, 3,328ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували ще годину, потім додавали воду та екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт висушували над безводним Na_2SO_4 та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці отримували продукт у вигляді жовтих кристалів.

Приклад 4

3-(1-Окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен-2-іл)-пропіонова кислота (12; Таблиця 1).

Сполуку 3 (0,280г, 0,798ммоль) та KOH (0,067г, 1,197ммоль) розчиняли в етанолі (10мл), і реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2 годин. По закінченні реакції розчинник випарювали до сухого залишку, додавали воду та екстрагували дихлорметаном. Водний екстракт підкислювали HCl, а осаджені білі кристали відфільтровували та промивали водою.

У той самий спосіб, виходячи з сполуки 4, отримували 3-(1,8-діокса-3-аза-добензо[е,г]азулен-2-іл)-пропіонову кислоту (13; Таблиця 1)

Таблиця 1

Сполуки формули I						
Сполука	X	Y	Z	R ¹	MC (m/z)	¹ H ЯМР (ч/м, CDCl ₃)
1	S	H	H	H	252,0 (MH ⁺)	7,36-7,91 (m, 8H); 8,06 (s, 1H)
2	O	H	H	H	236,1 (MH ⁺)	7,07-8,02 (m, 8H); 8,03 (s, 1H)
3	S	H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	352,2 (MH ⁺)	1,26-1,30 (t, 3H); 2,93-2,98 (t, 2H); 3,24-3,29 (t, 2H); 4,17-4,24 (q, 2H); 7,31-7,86 (m, 8H)
4	O	H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	358,0 (MNa ⁺)	1,26-1,30 (t, 3H); 2,97-3,02 (t, 2H); 3,30-3,35 (t, 2H); 4,14-4,22 (q, 2H); 7,29-7,85 (m, 8H)
5	S	H	H	CH ₃	266,1 (MH ⁺)	2,66 (s, 3H); 7,33-7,87 (m, 8H)
6	O	H	H	CH ₃	250,0 (MH ⁺)	2,65 (s, 3H); 7,29-7,79 (m, 8H)
7	S	5-Cl	H	CH ₃	300,1 (MH ⁺)	2,68 (s, 3H); 7,31-7,88 (m, 7H)
8	S	H	11-Cl	CH ₃	300,1 (MH ⁺)	2,68 (s, 3H); 7,30-7,87 (m, 7H)
9	O	5-Cl	H	CH ₃	284,2 (MH ⁺)	2,58 (s, 3H); 7,27-7,75 (m, 7H)
10	O	H	11-Cl	CH ₃	284,2 (MH ⁺)	2,59 (s, 3H); 7,22-7,72 (m, 7H)
11	S	H	H	CHO		7,15-7,97 (m, 8H); 9,91 (s, 1H)
12	S	H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	324,0 (MH ⁺)	3,02-3,07 (t, 2H); 3,29-3,33 (t, 2H); 7,33-7,87 (m, 8H)
13	O	H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	308,1 (MH ⁺)	

Приклад 5

(1-Окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен-2-іл)-метанол (14; Таблиця 2)

До розчину сполуки ii (0,081г, 0,290ммоль) у метанолі (5мл) повільно додавали NaBH₄ (0,016г, 0,435ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, а потім нейтралізували оцтовою кислотою. Розчинник випарювали до сухого залишку, додавали насичений розчин NaHCO₃ та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт висушували над безводним Na₂SO₄ та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці отримували продукт у вигляді світло-жовтого порошку.

У той самий спосіб, виходячи з складних ефірів 3-4, готували спирти:

3-(1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен-2-іл)-пропан-1-ол;

3-(1,8-діокса-3-аза-добензо[е,г]азулен-2-іл)-пропан-1-ол;

(Таблиця 2, сполуки 15-16).

Приклад 6

2-Бромметил-1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен (17; Таблиця 2)

До розчину сполуки 5 (0,110г, 0,415ммоль) у тетрагидрометані (5мл) додавали N-бромсукцинімід (0,259г, 1,453ммоль) та каталітичну кількість (PhCO)₂O₂. Реакційну суміш нагрівали при 77°C протягом 3 годин, потім охолоджували і осаджений сукцинімід відфільтровували, розчинник випарювали до сухого залишку, додавали воду та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт висушували над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали і після очищення за допомогою хроматографії на колонці отримували продукт у вигляді жовтого порошку.

У той самий спосіб, виходячи з сполук 6-10, готували бромпохідні:

2-бромметил-1,8-діокса-3-аза-добензо[е,г]азулен;

2-бромметил-5-хлор-1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен;

2-бромметил-11-хлор-1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен;

2-бромметил-11-хлор-1,8-діокса-3-аза-добензо[е,г]азулен;

2-бромметил-11-хлор-1,8-діокса-3-аза-добензо[е,г]азулен

(Таблиця 2, сполуки 18-22).

Таблиця 2						
Сполуки формули I						
Сполука	X	Y	Z		MC (m/z)	¹ H ЯМР (ч/м, CDCl ₃)
14	S	H	H	CH ₂ OH	304,2 (MNa ⁺)	5,30 (s, 2H); 7,35-7,88 (m, 8H)
15	S	H	H	(CH ₂) ₃ OH	310,0 (MH ⁺)	
16	O	H	H	(CH ₂) ₃ OH	294,0 (MH ⁺)	
17	S	H	H	CH ₂ Br		4,62 (s, 2H); 7,38-8,10 (m, 8H)
18	O	H	H	CH ₂ Br		4,57 (s, 2H); 7,16-7,76 (m, 8H)
19	S	5-Cl	H	CH ₂ Br		4,62 (s, 2H); 7,35-7,88 (m, 7H)
20	S	H	11-Cl	CH ₂ Br	379,9 (MH ⁺)	4,61 (s, 2H); 7,33-7,85 (m, 7H)
21	O	5-Cl	H	CH ₂ Br		4,59 (s, 2H); 7,20-7,78 (m, 7H)
22	O	H	11-Cl	CH ₂ Br		4,59 (s, 2H); 7,16-7,75 (m, 7H)

Приклад 7

а) Диметил-[2-(1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е,г]азулен-2-ілметокси)-етил]-амін (I; X=S, Y=Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂)

До розчину 2-диметиламіноетилхлорид-гідрохлориду (0,718г, 4,984ммоль) у 50% гідроксиду натрію (3,9мл) додавали каталітичну кількість бензилтриетиламонійхлориду і розчин спирту 14 (0,100г, 0,356ммоль) у толуолі

(15мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником і енергійно перемішували протягом 4 годин. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт висушували над безводним Na_2SO_4 та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 353,2 MH^+ .

b) Диметил-[3-(1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[e,h]азулен-2-ілметокси)-пропіл]-амін (I; X=S, Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$)

Шляхом проведення реакції спирту 14 (0,070г, 0,249ммоль) і 3-диметиламінопропілхлорид-гідрохлориду (0,551г, 3,486ммоль) отримують безбарвний маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 367,2 MH^+ , 389,2 MNa^+ .

Приклад 8

a) Диметил-[2-[3-(1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[e,h]азулен-2-іл)пропокси]-етил]-амін (I; X=S, Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3$)

До розчину 2-диметиламіноетилхлорид-гідрохлориду (1,010г, 7,014ммоль) у 50% гідроксиду натрію (6,2мл) додавали каталітичну кількість бензилтриетиламонійхлориду і розчин спирту 15 (0,155г, 0,501ммоль) у толуолі (20мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником і енергійно перемішували протягом 4 годин. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт висушували над безводним Na_2SO_4 та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 380,9 MH^+ , 402,9 MNa^+ .

b) Диметил-[3-[3-(1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[e,h]азулен-2-іл)пропокси]-пропіл]-амін (I; X=S, Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3$)

Шляхом проведення реакції спирту 15 (0,155г, 0,501ммоль) і 3-диметиламінопропілхлорид-гідрохлориду (1,11г, 7,014ммоль) отримують жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 395,1 MH^+ .

Приклад 9

a) [2-[3-(1,8-Діокса-3-аза-добензо[e,h]азулен-2-іл)пропокси]-етил]-диметиламін (I; X=O, Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3$)

До розчину 2-диметиламіноетилхлорид-гідрохлориду (0,653г, 4,536ммоль) у 50% гідроксиду натрію (4,0мл) додавали каталітичну кількість бензилтриетиламонійхлориду і розчин спирту 16 (0,095г, 0,324ммоль) у толуолі (15мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником і енергійно перемішували протягом 4 годин. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт висушували над безводним Na_2SO_4 та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 365,0 MH^+ , 386,9 MNa^+ .

b) [3-[3-(1,8-Діокса-3-аза-добензо[e,h]азулен-2-іл)пропокси]-пропіл]-диметиламін (I; X=O, Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3$)

Шляхом проведення реакції спирту 16 (0,095г, 0,324ммоль) і 3-диметиламінопропілхлорид-гідрохлориду (0,720г, 4,536ммоль) отримують жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 379,2 MH^+ .

Приклад 10

a) Диметил-[2-(1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[e,h]азулен-2-ілметокси)-етил]-амін (I; X=S, Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$)

До розчину 2-диметиламіноетанолу (0,127г, 1,425ммоль) у 50% гідроксиду натрію (2,5мл) додавали розчин броміду 17 (0,070г, 0,204ммоль) у толуолі (12мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником і енергійно перемішували протягом 4 годин. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт висушували над безводним Na_2SO_4 та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 353,0 MH^+ , 374,9 MNa^+ .

b) Диметил-[3-(1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[e,h]азулен-2-ілметокси)-пропіл]-амін (I; X=S, Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$)

Шляхом проведення реакції броміду 17 і 3-диметиламінопропан-1-олу отримують жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 367,3 MH^+ , 389,3 MNa^+ .

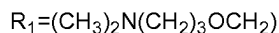
Приклад 11

a) [2-(1,8-Діокса-3-аза-добензо[e,h]азулен-2-ілметокси)-етил]-диметиламін (I; X=O, Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$)

До розчину 2-диметиламіноетанолу (0,190г, 2,134ммоль) у 50% гідроксиду натрію (3,7мл) додавали розчин броміду 18 (0,100г, 0,305ммоль) у толуолі (15мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником і енергійно перемішували протягом 4 годин. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт висушували над безводним Na_2SO_4 та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 337,2 MH^+ , 359,1 MNa^+ .

b) [3-(1,8-Діокса-3-аза-добензо[e,h]азулен-2-ілметокси)-пропіл]-диметиламін (I; X=O, Y=Z=H,



Шляхом проведення реакції броміду 18 і 3-диметиламінопропан-1-олу отримують жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 351,3 МН⁺, 373,3 МNa⁺.

Приклад 12

а) 2-(5-Хлор-1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е, h]азулен-2-ілметокси)-етил]-диметиламін (I; X=S, Y=5-Cl, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂)

До розчину 2-диметиламіноетанолу (0,122г, 1,370ммоль) у 50% гідроксиду натрію (2,4мл) додавали розчин броміду 19 (0,074г, 0,196ммоль) у толуолі (12мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником і енергійно перемішували протягом 4 годин. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт висушували над безводним Na₂SO₄ та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 386,9 МН⁺.

б) [3-(5-Хлор-1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е, h]азулен-2-ілметокси)-пропіл]-диметиламін (I; X=S, Y=5-Cl, Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₂)

Шляхом проведення реакції броміду 19 і 3-диметиламінопропан-1-олу отримують жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 403,1 МН⁺.

в) [2-(11-Хлор-1-окса-8-тіа-3-аза-добензо[е, h]азулен-2-ілметокси)-етил]-диметиламін (I; X=S, Y=H, Z=11-Cl, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂)

Шляхом проведення реакції броміду 20 і 2-диметиламіноетанолу отримують жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 387,0 МН⁺.

Приклад 13

а) [2-(5-Хлор-1,8-діокса-3-аза-добензо[е, h]азулен-2-ілметокси)-етил]-диметиламін (I; X=O, Y=5-Cl, Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂)

До розчину 2-диметиламіноетанолу (0,112г, 1,253ммоль) у 50% гідроксиду натрію (2,2мл) додавали розчин броміду 21 (0,065г, 0,179ммоль) у толуолі (10мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником і енергійно перемішували протягом 4 годин. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном. Органічний екстракт висушували над безводним Na₂SO₄ та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 373,0 МН⁺, 395,0 МNa⁺.

б) [3-(5-Хлор-1,8-діокса-3-аза-добензо[е, h]азулен-2-ілметокси)-пропіл]-диметиламін (I; X=O, Y=5-Cl, Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₂)

Шляхом проведення реакції броміду 21 і 3-диметиламінопропан-1-олу отримують жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 387,0 МН⁺, 409,0 МNa⁺.

в) [2-(11-Хлор-1,8-діокса-3-аза-добензо[е, h]азулен-2-ілметокси)-етил]-диметиламін (I; X=O, Y=H, Z=11-Cl, R₂=(CH₃)₂N(CH₂)₂O(CH₂)

Шляхом проведення реакції броміду 22 і 2-диметиламіноетанолу отримують жовтий маслянистий продукт.

МС (m/z; MeOH): 373,1 МН⁺, 395,1 МNa⁺.

Отримання вихідних сполук

Спосіб А

Дибензо[b, f]тієпін-10,11-діонмонооксим

11Н-Дибензо[b, f]тієпін-10-он (2,0г, 8,8ммоль) розчиняли при перемішуванні та нагріванні при 75°C у 3М НСІ в етанолі (36,4мл). NaNO₂ (0,818г, 11,86ммоль) розчиняли в мінімальній кількості води та етанолу (1мл), і приготований розчин додавали в етанольний розчин НСІ. Реакційну суміш нагрівали протягом 2,5 годин, а потім охолоджували і нейтралізували 10% розчином NaOH (pH~7-8). Розчинник частково випарювали, а осаджений продукт (зелені кристали) відфільтровували та промивали водою.

У той самий спосіб, виходячи з 11Н-добензо[b, f]оксепін-10-ону, отримували Дибенко[b, f]оксепін-10,11-діонмонооксим.

Спосіб В

11-Аміно-11Н-добензо[b, f]тієпін-10-он-гідрохлорид

До розчину дибензо[b, f]тієпін-10,11-діон монооксиму (2,06г, 8,078ммоль) у оцтовій кислоті (25,8мл), охолодженого до 0°C, додавали цинк (0,792г, 12,1ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при тій самій температурі, а потім осаджували і відфільтровували, а оцтову кислоту випарювали до сухого залишку. Отриманий маслянистий продукт розчиняли в мінімальній кількості етанолу, потім охолоджували до 0°C і підкислювали НСІ при цій температурі, продукт осаджували, відфільтровували, а потім промивали простим ефіром.

У той самий спосіб, виходячи з Дибенко[b, f]оксепін-10,11-діон монооксиму, отримували 11-аміно-11Н-добензо[b, f]оксепін-10-он-гідрохлорид.

Спосіб С

N-(11-Оксо-10,11-дигідро-добензо[b, f]тієпін-10-іл)-формамід (III; X=S, Y=Z=H, A=NH, R¹=H)

До суспензії мурашиної кислоти (27,2мл; 0,721ммоль) і дихлорметану (5мл), охолодженої до 0°C під потоком аргону, додавали розчин 11-аміно-11Н-добензо[b, f]тієпін-10-он-гідрохлориду (0,200г; 0,721ммоль) у

дихлорметані (10мл) та триетиламіні (50мкл; 0,357ммоль) та каталізатори: 1-гідроксибензотриазол (0,195г; 1,442ммоль) та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил-карбодііміду гідрохлорид (0,580г; 3,028ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. По закінченні реакції розчинник випарювали, додавали воду та екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт висушували над безводним Na₂SO₄ та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли білий твердий продукт.

У той самий спосіб, виходячи з 11-аміно-11Н-дibenзо[b,f]оксетн-10-он-гідрохлориду, отримували N-(11-оксо-10,11-дигідро-дibenзо[b,f]оксепін-10-іл)-формамід (III; X=S, Y=Z=H, A=NH, R¹=H)

Спосіб D

N-(11-оксо-10,11-дигідро-дibenзо[b,f]тієпін-10-іл)-сукцинамової кислоти етиловий складний ефір (III; X=S, Y=Z=H, A=NH, R¹=(CH₂)₂CO₂Et)

До розчину 11-аміно-11Н-дibenзо[b,f]тієпін-10-он-гідрохлориду (0,159г, 0,540ммоль) у піридині (640мкл), охолодженого до 0°C, додавали розчин етил-сукциніл-хлориду (0,098г, 0,594ммоль) у хлороформі (220мкл). Реакційну суміш перемішували протягом ще 2,5 годин при кімнатній температурі, розчинники випарювали до сухого залишку, додавали воду та екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт висушували над безводним Na₂SO₄ та випарювали. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли жовтий твердий продукт.

У той самий спосіб, виходячи з 11-аміно-11Н-дibenзо[b,f]оксепін-10-он гідрохлориду, отримували N-(11-оксо-10,11-дигідро-дibenзо[b,f]оксепін-10-іл)-сукцинамової кислоти етиловий складний ефір (III; X=O, Y=Z=H, A=NH, R¹=(CH₂)₂CO₂Et).

Спосіб E

11-Оксо-10,11-дигідро-дibenзо[b,f]тієпін-10-іл оцтової кислоти складний ефір (III; X=S, Y=Z=H, A=O, R₁=CH₃)

До суспензії ацетату свинцю (IV) (3,9г, 8,8ммоль) у оцтовій кислоті додавали розчин 11Н-дibenзо[b,f]тієпін-10-он (2,0г, 8,8ммоль) у оцтовій кислоті (5мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником кілька годин, далі оцтову кислоту відфільтровували за допомогою дистиляційного апарату Хікмана, а потім додавали воду та екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт промивали насиченим розчином NaHCO₃ і водою та висушували над безводним Na₂SO₄ та випарювали до сухого залишку. Після очищення за допомогою хроматографії на колонці виділяли жовтий твердий продукт.

У той самий спосіб, виходячи з:

- 11Н-дibenзо[b,f]оксепін-10-ону;
 - 8-хлор-11Н-дibenзо[b,f]тієпін-10-ону;
 - 8-хлор-11Н-дibenзо[b,f]оксепін-10-ону;
- отримували сполуки:

11-оксо-10,11-дигідро-дibenзо[b,f]оксепін-10-іл оцтової кислоти складний ефір (III; X=O, Y=Z=H, A=O, R¹=CH₃);

2-хлор-11-оксо-10,11-дигідро-дibenзо[b,f]тієпін-10-іл оцтової кислоти складний ефір (III; X=S, Y=H, Z=2-Cl, A=O, R¹=CH₃);

2-хлор-11-оксо-10,11-дигідро-дibenзо[b,f]оксепін-10-іл оцтової кислоти складний ефір (III; X=O, Y=H, Z=2-Cl, A=O, R¹=CH₃).

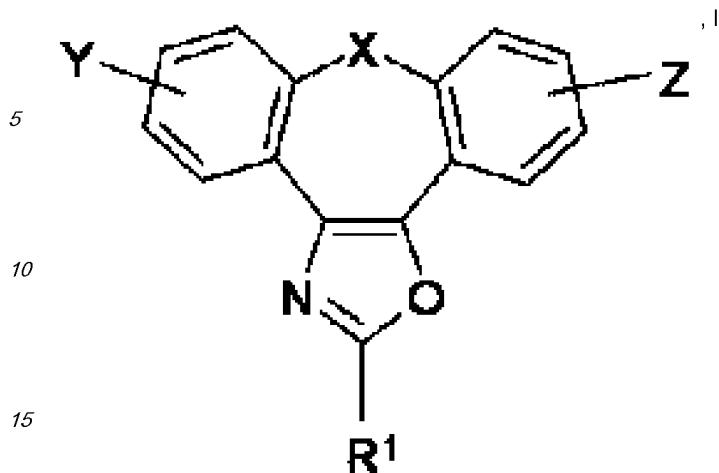
Таблиця 3

Сполуки формули III

X	Y	Z	A	R ¹	MC (m/z)	¹ H ЯМР (ч/м, CDCl ₃)
S	H	H	NH	H	292,0 (MNa ⁺)	6,72-6,74 (d, 1H); 7,19-7,69 (m, 8H); 8,26-8,29 (d, 1H); 8,47 (s, 1H)
O	H	H	NH	H	276,0 (MNa ⁺)	6,33-6,35 (d, 1H); 7,16-7,62 (m, 8H); 8,07-8,10 (m, 1H); 8,54 (s, 1H)
S	H	H	NH	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	370,2 (MH ⁺)	1,23-1,28 (t, 3H); 2,69-2,76 (m, 4H); 4,13-4,20 (q, 2H); 6,66 (d, 1H); 7,19-7,67 (m, 8H); 8,26-8,29 (dd, 1H)
O	H	H	NH	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	354,1 (MH ⁺)	
S	H	H	O	CH ₃	307,1 (MNa ⁺)	2,36 (s, 3H); 7,07 (s, 1H); 7,25-8,25 (m, 8H)
O	H	H	O	CH ₃		2,38 (s, 3H); 6,67 (s, 1H); 7,19-8,09 (m, 8H)
S	H	2-Cl	O	CH ₃		2,36 (s, 3H); 7,08 (s, 1H); 7,26-8,25 (m, 7H)
O	H	2-Cl	O	CH ₃	325,1 (MNa ⁺)	2,38-2,39 (d, 3H); 6,73-6,74 (d, 1H); 7,12-8,08 (m, 7H)

Формула винаходу

1. Сполука формули I

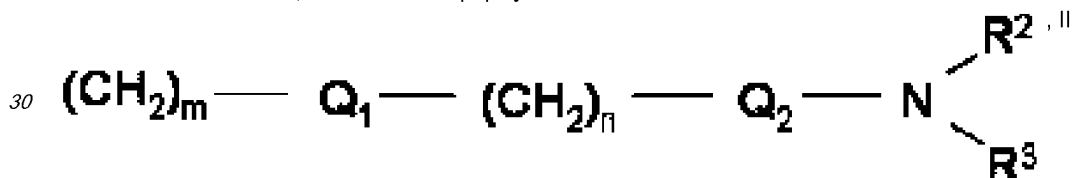


де

X може бути гетероатомом, таким як O, S, S(=O), S(=O)₂ або NR^a, де R^a є воднем або захисною групою;

Y та Z незалежно один від одного означають один чи кілька однакових чи різних замісників, зв'язаних з будь-яким з наявних атомів вуглецю, і можуть являти собою водень, галоген, C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, гало-C₁-C₄алкіл, гідрокси, C₁-C₄алкокси, трифторметил, трифторметокси, C₁-C₄алканойл, аміно, аміно-C₁-C₄алкіл, N-(C₁-C₄-алкіл)аміно, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, тіол, C₁-C₄алкілтіо, сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, сульфініл, C₁-C₄алкілсульфініл, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбоніл, ціано, нітро;

R¹ може являти собою водень, C₁-C₇алкіл, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂Et, (CH₂)_mL, де m означає 1 чи 3, і L означає OH або Br; або замісник формули II



де

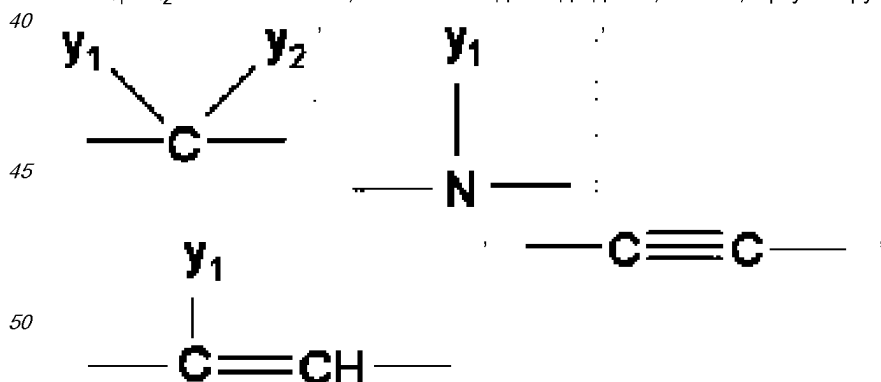
R² і R³ водночас або незалежно один від одного можуть являти собою водень,

C₁-C₄алкіл, арил, або разом з N означають необов'язково заміщений гетероцикл або гетероарил;

m означає ціле число від 1 до 3;

n означає ціле число від 0 до 3;

Q₁ і Q₂ являють собою, незалежно один від одного, кисень, сірку чи групи:



де замісники

y₁ та y₂ незалежно один від одного можуть являти собою водень, галоген, C₁-C₄ алкіл або арил, гідрокси, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄алканойл, тіол, C₁-C₄алкілтіо, сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, сульфініл, C₁-C₄алкілсульфініл, ціано, нітро, або разом утворюють карбонільну чи іміногрупу;

а також її фармацевтично прийнятні солі та сольвати,

де для всіх названих вище замісників арил є групою, що означає ароматичне кільце, а також злиті ароматичні кільця, що містить одне кільце з принаймні 6 атомами вуглецю або два кільця з, загалом, 10 атомами вуглецю та переміжними подвійними зв'язками між атомами вуглецю; де гетероарил є групою, яка є ароматичною чи частково ароматичною групою з моноциклічним або біциклічним кільцем із 4-12 атомами вуглецю, причому принаймні один містить гетероатом, такий як O, S чи N; де гетероцикл є п'ятичленною або шестичленною, повністю насиченою або частково ненасиченою гетероциклічною групою, що містить принаймні один гетероатом, такий як O, S чи N; і де необов'язково заміщений гетероарил або гетероцикл є гетероарильною або гетероциклічною групою, яка заміщена одним чи двома замісниками, що являють собою галоген,

C₁-C₄алкіл, ціано, нітро, гідрокси, C₁-C₄алкокси, тіол, C₁-C₄алкілтіо, аміно, N-(C₁-C₄)алкіламіно, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)-аміно, сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, сульфініл, C₁-C₄алкілсульфініл.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X означає S або O.

3. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що Y і/або Z означає H, Cl.

4. Сполука та сіль за п. 3, яка відрізняється тим, що R¹ означає H, CH₃, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂Et.

5. Сполука за п. 3, яка відрізняється тим, що R¹ означає (CH₂)_mL.

6. Сполука за п. 5, яка відрізняється тим, що символ m означає 1 чи 3.

7. Сполука за п. 6, яка відрізняється тим, що L означає OH або Br.

8. Сполука та сіль за п. 3, яка відрізняється тим, що R¹ відповідає формулі II.

9. Сполука та сіль за п. 8, яка відрізняється тим, що m означає 1, n означає 1 чи 2, Q₁ означає O, Q₂ означає CH₂ і R¹ та R² означають CH₃.

10. Сполука за п. 4, вибрана з групи, що включає:

1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен;

1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен;

3-(1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)пропіонової кислоти етиловий складний ефір;

3-(1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)пропіонової кислоти етиловий складний ефір;

2-метил-1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен;

2-метил-1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен;

11-хлор-2-метил-1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен;

5-хлор-2-метил-1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен;

11-хлор-2-метил-1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен;

5-хлор-2-метил-1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен;

1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-карбальдегід;

3-(1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)пропіонова кислота;

3-(1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)пропіонова кислота.

11. Сполука за п. 7, вибрана з групи, що включає:

(1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)метанол;

3-(1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)пропан-1-ол;

3-(1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)пропан-1-ол;

2-бромметил-1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен;

2-бромметил-1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен;

2-бромметил-5-хлор-1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен;

2-бромметил-11-хлор-1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен;

2-бромметил-5-хлор-1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен;

2-бромметил-11-хлор-1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен.

12. Сполука за п. 9, вибрана з групи, що включає:

диметил-[2-(1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)етил]амін;

диметил-[3-(1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)пропіл]амін;

диметил-[2-[3-(1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)пропокси]етил]амін;

диметил-[3-[3-(1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)пропокси]пропіл]амін;

{2-[3-(1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)пропокси]етил}диметиламін;

{3-[3-(1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-іл)пропокси]пропіл}диметиламін;

[2-(1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)етил]диметиламін;

[3-(1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)пропіл]диметиламін;

2-(5-хлор-1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)етил]диметиламін;

[3-(5-хлор-1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)пропіл]диметиламін;

[2-(11-хлор-1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)етил]диметиламін;

[3-(11-хлор-1-окса-8-тіа-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)пропіл]диметиламін;

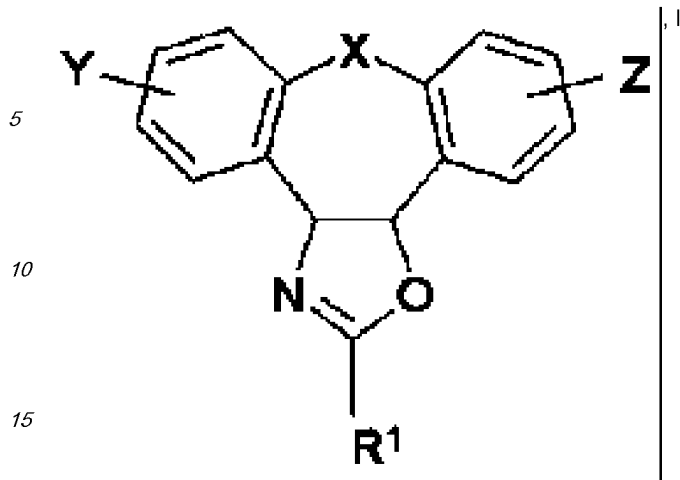
[2-(5-хлор-1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)етил]диметиламін;

[3-(5-хлор-1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)пропіл]диметиламін.

[2-(11-хлор-1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)етил]диметиламін;

[3-(11-хлор-1,8-діокса-3-азадибензо[е,г]азулен-2-ілметокси)пропіл]диметиламін.

13. Спосіб одержання сполук формули I

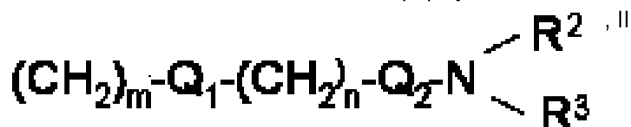


де

X може бути гетероатомом, таким як O, S, S(=O), S(=O)₂ або NR^a, де R^a є воднем або захисною групою;

Y та Z незалежно один від одного означають один чи кілька однакових чи різних замісників, зв'язаних з будь-яким з наявних атомів вуглецю, і можуть являти собою водень, галоген, C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, гало-C₁-C₄алкіл, гідрокси, C₁-C₄алкокси, трифторметил, трифторметокси, C₁-C₄алканоїл, аміно, аміно-C₁-C₄алкіл, N-(C₁-C₄-алкіл)аміно, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, тіол, C₁-C₄алкілтіо, сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, сульфініл, C₁-C₄алкілсульфініл, карбокси, C₁-C₄алкоксикарбоніл, ціано, нітро;

R¹ може являти собою водень, C₁-C₇алкіл, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂Et, (CH₂)_mL, де m означає 1 чи 3, і L означає OH або Br; або замісник формули II



де

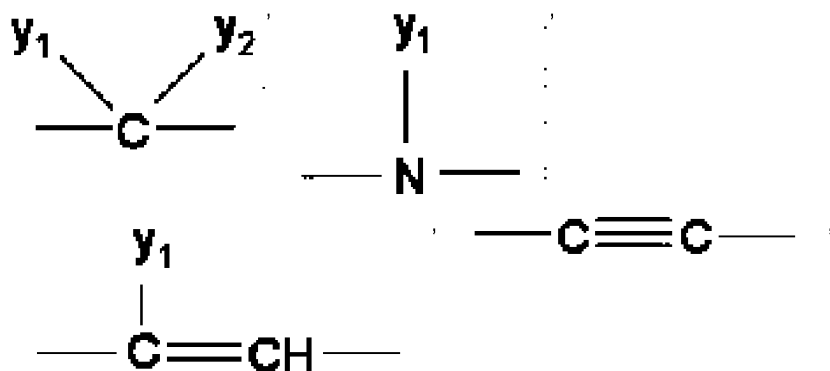
R² і R³ водночас або незалежно один від одного можуть являти собою водень,

C₁-C₄алкіл, арил, або разом з N означають необов'язково заміщений гетероцикл або гетероарил;

m означає ціле число від 1 до 3;

n означає ціле число від 0 до 3;

Q₁ і Q₂ являють собою, незалежно один від одного, кисень, сірку чи групи:



де замісники

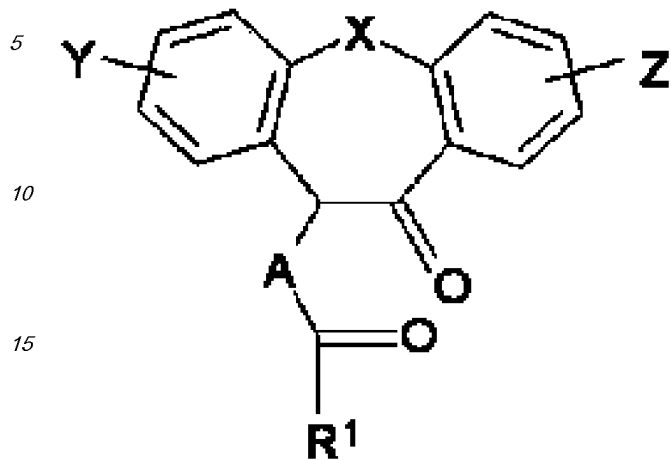
y₁ та y₂ незалежно один від одного можуть являти собою водень, галоген, C₁-C₄алкіл або арил, гідрокси, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄алканоїл, тіол, C₁-C₄алкілтіо, сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, сульфініл, C₁-C₄алкілсульфініл, ціано, нітро, або разом утворюють карбонільну чи іміногрупу;

а також їх фармацевтично прийнятних солей та сольватів,

де для всіх названих вище замісників арил є групою, що означає ароматичне кільце, а також злиті ароматичні кільця, що містить одне кільце з принаймні 6 атомами вуглецю або два кільця з, загалом, 10 атомами вуглецю та переміжними подвійними зв'язками між атомами вуглецю; де гетероарил є групою, яка є ароматичною чи частково ароматичною групою з моноциклічним або біциклічним кільцем із 4-12 атомами вуглецю, причому принаймні один містить гетероатом, такий як O, S чи N; де гетероцикл є п'ятичленною або шестичленною, повністю насиченою або частково ненасиченою гетероциклічною групою, що містить принаймні один гетероатом, такий як O, S чи N; і де необов'язково заміщений гетероарил або гетероцикл є гетероарильною або гетероциклічною групою, яка заміщена одним чи двома замісниками, що являють собою галоген, C₁-C₄алкіл, ціано, нітро, гідрокси, C₁-C₄алкокси, тіол, C₁-C₄алкілтіо, аміно, N-(C₁-C₄)алкіламіно, N,N-ді(C₁-C₄-алкіл)аміно, сульфоніл, C₁-C₄алкілсульфоніл, сульфініл, C₁-C₄алкілсульфініл;

який відрізняється тим, що включає:

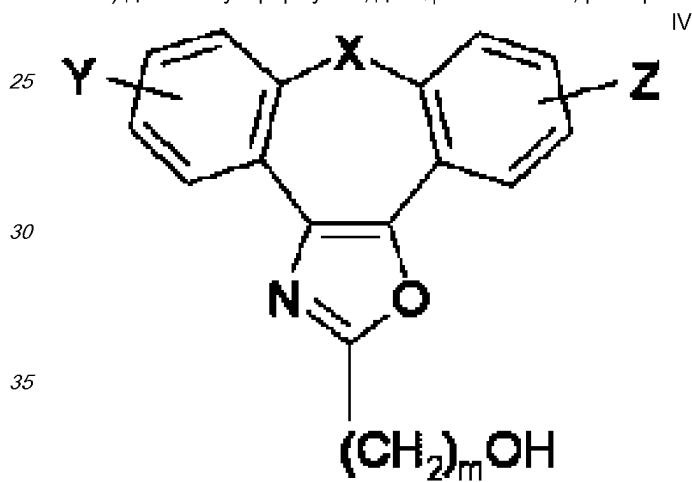
а) для сполук формули I, циклізацію сполук формули III, III



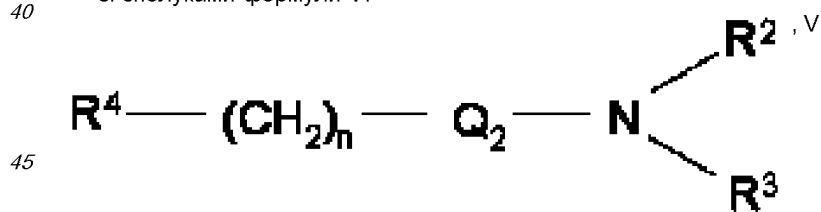
де

A означає -O- чи -NH-;

б) для сполук формули I, де Q₁ означає -O-, реакцію спиртів формули IV:



зі сполуками формули V:



де R⁴ означає відщеплювану групу;

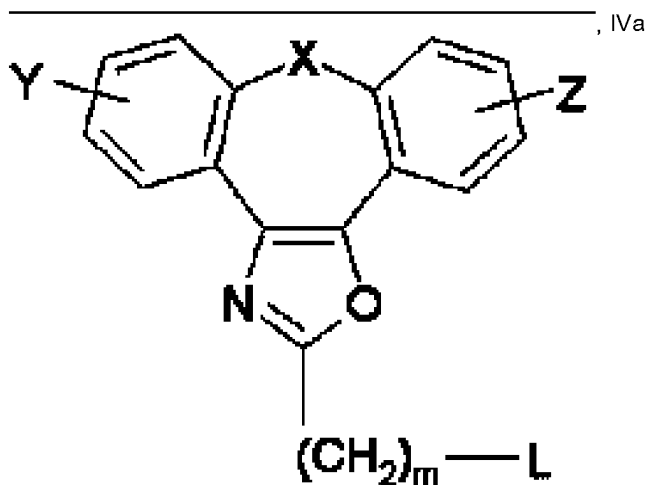
с) для сполук формули I, де Q₁ означає -O-, -NH-, -S- або $\text{—C}\equiv\text{C—}$, реакцію сполук формули

IVa:

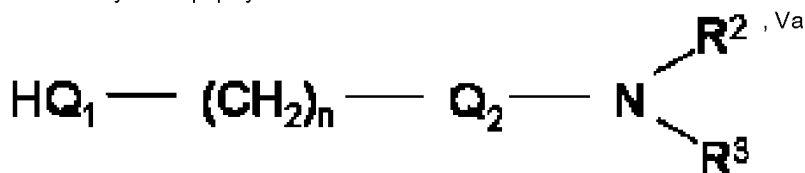
55

60

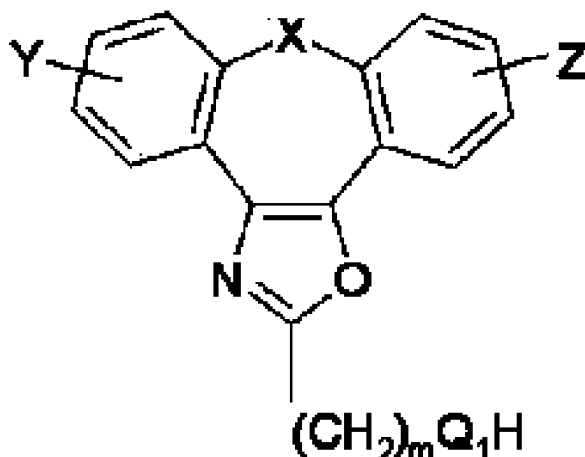
65



де L означає відщеплювану групу;
зі сполуками формули Va



d) для сполук формули I, де Q_1 означає гетероатом -O-, -NH- або -S-, реакцію сполук формули IVb:



зі сполуками формули V, де R_4 означає відщеплювану групу;

е) для сполук формули I, де Q_1 означає -C=C-, реакцію зі сполуками формули IVb, де Q_1 означає карбоніл, з фосфористими ілідами.

14. Використання сполук формули I за пп. 4 або 7 як проміжних сполук для отримання сполук класу бензоазуленів формули I, що мають протизапальну дію.

15. Використання сполук формули I за п. 8 як інгібіторів продукування цитокінів або посередників запалення при лікуванні чи профілактиці будь-якого патологічного стану або захворювання, викликаного надлишковим нерегульованим продукуванням цитокінів або посередників запалення, шляхом перорального, парентерального або локального введення нетоксичних доз підхожих фармацевтичних препаратів.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 8, 11.06.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.