



(51) МПК

C07D 498/04 (2006.01)*A61K 31/424* (2006.01)*A61K 31/38* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004132867/04, 09.04.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.04.2003(30) Конвенционный приоритет:
10.04.2002 HR P20020304A

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2005

(45) Опубликовано: 27.04.2008 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2161159 C2, 27.12.2000. US 3745167
A, 10.07.1973. WO 0187890 A1, 22.11.2001. US
4198421 A, 15.04.1980. US 3838123 A,
24.09.1974. US 3711489 A, 16.01.1973.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
10.11.2004(86) Заявка РСТ:
HR 03/00015 (09.04.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/084964 (16.10.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

МЕРЧЕП Младен (HR),
МЕСИЧ Милан (HR),
ПЕСИЧ Дияна (HR),
БЕНКО Ива (HR)

(73) Патентообладатель(и):

ПЛИВА-ИСТРАЖИВАЧКИ ИНСТИТУТ Д.О.О.
(HR)

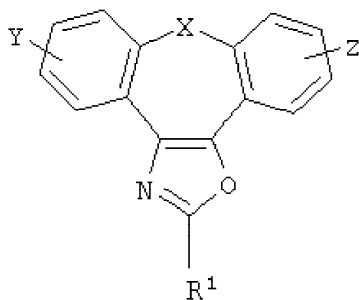
RU
2
3
2
3
2
2
2
C
2

RU
2
3
2
2
2
2
3
2
3
2
C
2

(54) 1-ОКСА-3-АЗАДИБЕНЗОАЗУЛЕНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОДУЦИРОВАНИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

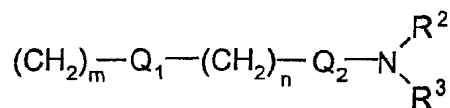
(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям
формулы I



I

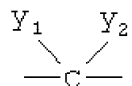
где X представляет собой гетероатом, такой как O, S; Y и Z независимо друг от друга означают один или несколько идентичных или различных заместителей, связанных с любым доступным атомом углерода, и могут представлять собой водород или галоген; R¹ представляет собой заместитель формулы II



II

в которой R² и R³ одновременно или независимо друг от друга могут представлять собой водород или C₁-C₄-алкил, или R¹ может

представлять собой водород, галоген, C₁-C₇-алкил, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂Et, (CH₂)_mL, где L означает OH или Br; m представляет собой целое число от 1 до 3; n представляет собой целое число от 0 до 3; Q₁ и Q₂ независимо друг от друга представляют собой кислород или группу:



где заместители y₁ и y₂ представляют собой водород; и к фармакологически приемлемым солям. Изобретение также относится к применению соединений в качестве промежуточных продуктов для получения новых соединений класса дибензоазуленов и к их применению для получения лекарственных препаратов. 4 н. и 5 з.п. ф-лы, 4 табл.

R U 2 3 2 2 3 2 2 2 2 2 C 2

R U 2 3 2 2 3 2 2 2 2 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

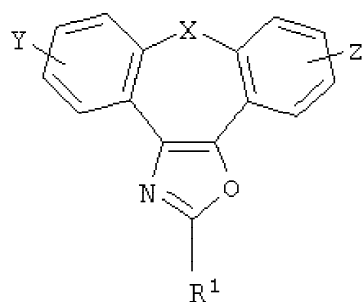
(51) Int. Cl.

C07D 498/04 (2006.01)*A61K 31/424* (2006.01)*A61K 31/38* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004132867/04, 09.04.2003**(24) Effective date for property rights: **09.04.2003**(30) Priority:
10.04.2002 HR P20020304A(43) Application published: **10.05.2005**(45) Date of publication: **27.04.2008 Bull. 12**(85) Commencement of national phase: **10.11.2004**(86) PCT application:
HR 03/00015 (09.04.2003)(87) PCT publication:
WO 03/084964 (16.10.2003)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**(72) Inventor(s):
**MERChEP Mladen (HR),
MESICH Milan (HR),
PESICH Dijana (HR),
BENKO Iva (HR)**(73) Proprietor(s):
PLIVA-ISTRAZHIVACHKI INSTITUT D.O.O. (HR)(54) **1-OXA-3-AZADIBENZOAZULENES AS INHIBITORS OF PRODUCING TUMOR NECROSIS FACTOR AND INTERMEDIATE COMPOUNDS FOR THEIR PREPARING**

(57) Abstract:

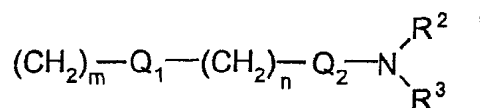
FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to novel compounds of the formula (I):



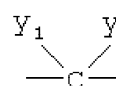
I

represents heteroatom, such as oxygen (O) or sulfur (S) atoms; X and Z mean independently of one another one or some identical or different substitutes bound any available carbon atom and they can represent hydrogen atom or halogen atom; R¹ represents a substitute of the formula (II):



II

wherein R² and R³ can represent simultaneously or independently of one another hydrogen atom or (C₁-C₄)-alkyl, or R¹ can represent hydrogen, halogen atom, (C₁-C₇)-alkyl, -CHO, -(CH₂)₂COOH, -(CH₂)₂CO₂Et, (CH₂)_mL wherein L means -OH or bromine atom (Br); m represents a whole number from 1 to 3; n represents a whole number from 0 to 3; Q₁ and Q₂ represent independently of one another oxygen atom or group of the formula:



substitutes y₁ and y₂ represent hydrogen atom, and to their pharmacologically acceptable salts. Also, invention relates to use of these compounds as intermediate substances used in synthesis of novel compounds of dibenzoazulene class, and to their using for preparing drugs.

EFFECT: valuable medicinal properties of 9 cl, 4 tbl, 13 ex
compounds.

R U 2 3 2 3 2 2 2 2 2 2 C 2

R U 2 3 2 3 2 2 2 2 C 2

Область техники

Настоящее изобретение относится к производным класса 1-окса-3-азадибензоазуленов, к их фармакологически приемлемым солям и сольватам, к способам и промежуточным продуктам для их получения, а также к их противовоспалительным эффектам, в
5 особенности к ингибированию продуцирования фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и к ингибированию продуцирования интерлейкина-1 (ИЛ-1), а также к их болеутоляющему действию.

Предшествующий уровень

К настоящему времени в литературе были раскрыты производные 1-
10 тиадибензоазуленов, замещенные в положении 2 метилом, метилкетонном, нитрогруппой, или производные с карбоксильной группой (Cagniant PG, C.R. Hebd. Sceances Acad. Sci., 1976, 283:683-686). Некоторые производные 1,3-диазадибензоазуленов и их соли известны как новый класс соединений, обладающих противовоспалительным действием (патенты США №№ 3711489, 4198421 и Канады № 967573). Производные 1-тиадибензоазуленов,
15 имеющие алкилоксизаместители в положении 2 (WO 01/878990), также обладают сильным противовоспалительным действием.

Из дибензоазуленов класса оксазолов известны соединения, обладающие гетероатомами только в оксазольном кольце, а именно их дигидропроизводные с 2-фенильными заместителем (Schoshichiro K et al., Yakugaki Zasshi 1967, 87:861-866 и JP
20 45006811) и 2-аминопроизводные (ZA 6801411), тогда как в настоящее время получены и раскрыты впервые другие полностью ненасыщенные (ароматические) дибензоазулены класса оксазолов с гетероатомом (кислород, сера или азот) в циклогептановой части молекулы, которые представляют собой предмет настоящего изобретения.

В соответствии с имеющимися у авторов сведениями и доступными литературными
25 данными до настоящего времени не было известно, что такие соединения могут обладать противовоспалительным действием (ингибиторы секреции ФНО- α и ИЛ-1) или болеутоляющим действием.

В 1975 г. ФНО- α был определен как сывороточный фактор, индуцированный эндотоксином и вызывающий некроз опухоли *in vitro* и *in vivo* (Carswell EA et al.,
30 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1975, 72:3666-3670). Кроме противоопухолевого действия ФНО- α обладает также другими многочисленными биологическими действиями, являющимися важными в гомеостазе организмов и при патофизиологических состояниях. Основные источники ФНО- α представляют собой моноциты-макрофаги, Т-лимфоциты и
лаброциты.

Обнаружение того, что антитела анти-ФНО- α (сА2) обладают действием при лечении
больных ревматоидным артритом (РА) (Elliott M et al., Lancet, 1994, 344:1105-1110), привело к повышенной заинтересованности в нахождении новых ингибиторов ФНО- α как
40 возможных сильнодействующих лекарственных средств для РА. Ревматоидный артрит является аутоиммунным хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся необратимыми патологическими изменениями в суставах. Кроме использования при РА антагонисты ФНО- α могут быть использованы также при многочисленных патологических состояниях и заболеваниях, таких как спондилит, остеоартрит, подагра и другие
артритные состояния, сепсис, септический шок, токсический шок, атопический дерматит,
45 контактный дерматит, псориаз, гломерулонефрит, красная волчанка, склеродермия, астма, кахексия, хроническое обструктивное заболевание легких, остановка сердца, инсулинорезистентность, муковисцидоз легких, рассеянный склероз, болезнь Крона, язвенный колит, вирусные инфекции и AIDS (СПИД).

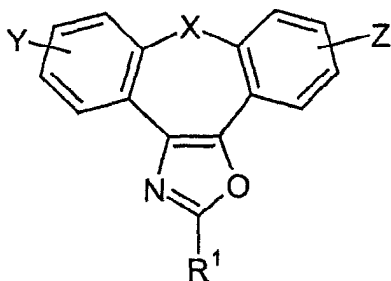
Доказательство биологической важности ФНО- α было получено в испытаниях *in vivo*,
50 осуществляемых на мышах, в которых инактивировали гены мышей, отвечающие за ФНО- α или его рецептор. Такие животные были резистентны к вызванному коллагеном артриту (Mori L et al., J. Immunol., 1996, 157:3178-3182) и к вызванному эндотоксином шоку (Pfeffer K. et al., Cell, 1993, 73:457-467). Когда в испытаниях на животных уровень ФНО- α

повышался, проявлялся хронический воспалительный полиартрит (Georgopoulos S et al., J. Inflamm., 1996, 46:86-97; Keffer J. et al., EMBO J., 1991, 10:4025-4031) и его патологическая картина смягчалась ингибиторами продуцирования ФНО- α . Лечение таких воспалительных и патологических состояний обычно включает употребление нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, а в более тяжелых случаях вводят соли золота, D-пенициллинамин или метотрексат. Данные лекарственные средства действуют симптоматически, но они не останавливают патологический процесс. Новые подходы в терапии ревматоидного артрита основаны на лекарственных средствах, таких как тенидап, лефлуномид, циклоспорин, FK-506, и на биомолекулах, нейтрализующих действие ФНО- α . В настоящее время имеются коммерчески доступный этанерсепт (Enbrel, Immunex/Wyeth), слитый белок растворимого рецептора ФНО- α , и инфликсимаб (Remicade, Centocor) - химерное моноклональное антитело человека и мыши. Кроме использования в терапии РА этанерсепт и инфликсимаб зарегистрированы так же как лекарственные средства для терапии болезни Крона (Exp. Opin. Invest. Drugs, 2000, 9:103).

Кроме ингибирования секреции ФНО- α в терапии РА очень важно также ингибирование секреции ИЛ-1, поскольку ИЛ-1 является важным цитокином в регуляции и иммунорегуляции клеток, а также в патофизиологических состояниях, таких как воспаление (Dinarello CA et al., Rev. Infect. Disease, 1984, 6:51). Хорошо известные виды биологической активности ИЛ-1 представляют собой: активацию Т-лимфоцитов, индуцирование повышенной температуры, стимуляцию секреции простагландина или коллагеназы, хемотаксис нейтрофилов и уменьшение уровня железа в плазме (Dinarello CA, J. Clinical Immunology, 1985, 5:287). Два рецептора, с которыми может быть связан ИЛ-1, хорошо известны: ИЛ-1RI и ИЛ-1RII. В то время как ИЛ-1RI передает сигнал внутриклеточно, ИЛ-1RII расположен на поверхности клеток и не передает сигнал внутрь клеток. Так как ИЛ-1RII связывает ИЛ-1, а также ИЛ-1RI, он может действовать как отрицательный регулятор действия ИЛ-1. Кроме указанного механизма регуляции передачи сигнала в клетках присутствует другой природный антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra). Данный белок связывается с ИЛ-1RI, но не передает какой-либо сигнал. Однако его действенность в прекращении передачи сигнала является невысокой и его концентрация для достижения разрыва в передаче сигнала должна быть в 500 раз больше концентрации ИЛ-1. Рекомбинантный человеческий ИЛ-1ra (Amgen) был клинически испытан (Bresnihan B et al., Arthrit. Rheum., 1996, 39:73) и полученные результаты показали улучшение клинической картины у 472 больных РА по сравнению с плацебо. Полученные результаты показывают важность ингибирования действия ИЛ-1 в лечении заболеваний, таких как РА, при которых нарушено продуцирование ИЛ-1. Поскольку существует синергическое действие ФНО- α и ИЛ-1, 1-окса-3-азадибензоазулены могут быть использованы при лечении состояний и заболеваний, связанных с повышенной секрецией ФНО- α и ИЛ-1.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к 1-окса-3-азадибензоазуленам формулы I



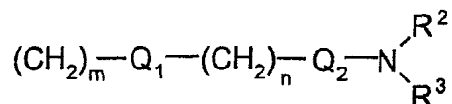
I

где X может представлять собой гетероатом, такой как O, S, S(=O), S(=O)₂ или NR^a, где R^a представляет собой водород или защитную группу;

Y и Z независимо друг от друга означают один или несколько идентичных или различных заместителей, связанных с любым доступным атомом углерода, и могут представлять собой водород, галоген, C₁-C₄-алкил, C₂-C₄-алкенил, C₂-C₄-алкинил, галоген-C₁-C₄-алкил, гидроксид, C₁-C₄-алкокси, трифторметил, трифторметокси, C₁-C₄-алканоил, амино, 5
амино-C₁-C₄-алкил, N-(C₁-C₄-алкил)амино, N,N-ди(C₁-C₄-алкил)амино, тиол, C₁-C₄-алкилтио, сульфонил, C₁-C₄-алкилсульфонил, сульфинил, C₁-C₄-алкилсульфинил, карбокси, C₁-C₄-алкоксикарбонил, циано, нитро;

R¹ может представлять собой водород, C₁-C₇-алкил, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂Et, (CH₂)_mL, где m равно 1 или 3 и L означает OH или Br;

или заместитель формулы II



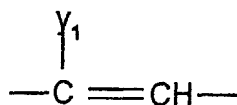
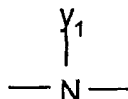
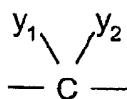
II

в которой R² и R³ одновременно или независимо друг от друга могут представлять собой водород, C₁-C₄-алкил, арил или вместе с N означают необязательно замещенный гетероцикл или гетероарил;

m представляет собой целое число от 1 до 3;

n представляет собой целое число от 0 до 3;

Q₁ и Q₂ независимо друг от друга представляют собой кислород, серу или группы:



где заместители y₁ и y₂ независимо друг от друга могут представлять собой водород, галоген, C₁-C₄-алкил или арил, гидроксид, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алканоил, тиол, C₁-C₄-алкилтио, сульфонил, C₁-C₄-алкилсульфонил, сульфинил, C₁-C₄-алкилсульфинил, циано, нитро или вместе образуют карбонильную или иминогруппу;

а также к их фармакологически приемлемым солям и сольватам.

Предпочтительными являются соединения:

а) где X означает S или O; б) Y и/или Z означают H, Cl; в) R¹ означает H, CH₃, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂Et; д) R¹ означает (CH₂)_mL; е) символ m равно 1 или 3; ф) L

означает OH или Br; г) R¹ означает формулу II; х) m равно 1, n равно 1 или 2, Q₁ означает O, Q₂ означает CH₂ и R¹ и R² означают CH₃.

Термин "гало", "гал" или "галоген" относится к атому галогена, который может представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

Термин "алкил" относится к алкильным группам со значением алканов, из которых произведены радикалы, которые могут быть прямыми, разветвленными или циклическими или могут представлять собой комбинацию прямого и циклического радикала и разветвленного и циклического радикала. Предпочтительными прямыми или разветвленными алкилами являются, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил и трет-бутил. Предпочтительными циклическими алкилами являются, например, циклопентил или циклогексил.

Термин "галогеналкил" относится к алкильным группам, которые должны быть замещены, по меньшей мере, одним атомом галогена. Наиболее часто галогеналкилы представляют собой, например, хлорметил, дихлорметил, трифторметил или 1, 2-дихлорпропил.

Термин "алкенил" относится к алкенильным группам, имеющим значение углеводородных радикалов, которые могут быть прямыми, разветвленными или циклическими или могут представлять собой комбинацию прямого и циклического радикала или разветвленного и циклического радикала, но имеющим при этом, по меньшей мере,
5 одну углерод-углеродную двойную связь. Наиболее часто алкенилы представляют собой этенил, пропенил, бутенил или циклогексенил.

Термин "алкинил" относится к алкинильным группам, имеющим значение углеводородных радикалов, которые являются прямыми или разветвленными и содержат, по меньшей мере, одну и не более чем две углерод-углеродные тройные связи. Наиболее
10 часто алкинилы представляют собой, например, этинил, пропинил или бутинил.

Термин "алкокси" относится к прямым или разветвленным цепям алкоксильной группы. Примерами таких групп являются метокси, пропокси, пропил-2-окси, бутокси, бутил-2-
окси или метилпропил-2-окси.

Термин "арил" относится к группам, имеющим значение ароматического кольца,
15 например к фенилу, а также к конденсированным ароматическим кольцам. Арил содержит одно кольцо, по меньшей мере, с 6 атомами углерода или два кольца, содержащих в целом 10 атомов углерода, при этом кольца имеют чередующиеся двойные (резонансные) связи между атомами углерода. Наиболее часто используемые арилы представляют собой, например, фенил или нафтил. Арильные группы могут быть обычно связаны с остальной
20 молекулой любым доступным атомом углерода через простую связь или через C₁-C₄-алкиленовую группу, такую как метилен или этилен.

Термин "гетероарил" относится к группам, имеющим значение ароматической и частично ароматической группы моноциклического или бициклического кольца с 4-12 атомами, по
25 меньшей мере, один из которых представляет собой гетероатом, такой как O, S или N, и доступный атом азота или атом углерода является местом связывания группы с остальной молекулой или через простую связь или через определенную выше C₁-C₄-алкиленовую группу. Примерами групп указанного типа являются тиофенил, пирролил, имидазолил, пиридинил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, тетразолил, пиримидинил, пирозинил, хинолинил или триазинил.

Термин "гетероцикл" относится к пятичленным или шестичленным полностью насыщенным или частично ненасыщенным гетероциклическим группам, содержащим, по
30 меньшей мере, один гетероатом, такой как O, S или N, и доступный атом азота или атом углерода является местом связывания группы с остальной молекулой или через простую связь или через определенную выше C₁-C₄-алкиленовую группу. Наиболее часто встречающимися примерами таких групп являются морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, пиразинил или имидазолил.

Термин "алканоильная" группа относится к прямым цепям ацильной группы, такой как формильная, ацетильная или пропаноильная.

Термин "ароильная" группа относится к ароматическим ацильным группам, таким как
40 бензоильная.

Термин "необязательно замещенный алкил" относится к алкильным группам, которые могут быть необязательно дополнительно замещены одним, двумя, тремя или более заместителями. Такие заместители могут представлять собой атом галогена (предпочтительно фтор, хлор или бром), гидроксильную группу, C₁-C₄-алкокси (предпочтительно метокси или этокси), тиол, C₁-C₄-алкилтио (предпочтительно метилтио или этилтио),
45 амина, N-(C₁-C₄)алкиламино (предпочтительно N-метиламино или N-этиламино), N,N-ди(C₁-C₄алкил)амино (предпочтительно диметиламино или диэтиламино), сульфонил, C₁-C₄-алкилсульфонил (предпочтительно метилсульфонил или этилсульфонил), сульфинил, C₁-C₄-алкилсульфинил (предпочтительно метилсульфинил).

Термин "необязательно замещенный алкенил" относится к алкенильным группам, необязательно дополнительно замещенным одним, двумя или тремя атомами галогена. Такие заместители могут представлять собой, например, 2-хлорэтенил, 1,2-дихлорэтенил или 2-бромпропен-1-ил.

Термин "необязательно замещенный арил, гетероарил или гетероцикл" относится к арильной, гетероарильной или гетероциклической группам, которые могут быть необязательно дополнительно замещены одним или двумя заместителями. Заместители могут представлять собой галоген (предпочтительно хлор или фтор), C₁-C₄-алкил (предпочтительно метил, этил или изопропил), циано, нитро, гидроксильная, C₁-C₄-алкокси (предпочтительно метокси или этокси), тиол, C₁-C₄-алкилтио (предпочтительно метилтио или этилтио), амина, N-(C₁-C₄)алкиламино (предпочтительно N-метиламино или N-этиламино), N,N-ди(C₁-C₄-алкил)амино (предпочтительно N,N-диметиламино или N,N-диэтиламино), сульфонил, C₁-C₄-алкилсульфонил (предпочтительно метилсульфонил или этилсульфонил), сульфинил, C₁-C₄-алкилсульфинил (предпочтительно метилсульфинил).

Когда X означает NR^a и R^a означает защитную группу, тогда R^a относится к таким группам, как алкильная (предпочтительно метильная или этильная), алканоильная (предпочтительно ацетильная), алкоксикарбонильная (предпочтительно метоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная), арилметоксикарбонильная (предпочтительно бензилоксикарбонильная), ароильная (предпочтительно бензоильная), арилалкильная (предпочтительно бензильная), алкилсилильная (предпочтительно триметилсилильная) или алкилсилалкоксиалкильная (предпочтительно триметилсилэтоксиметильная).

Когда R² и R³ вместе с N означают гетероарил или гетероцикл, это означает, что такие гетероарилы или гетероциклы имеют, по меньшей мере, один атом углерода, замещенный атомом азота через группы, которые связаны с остальной молекулой. Примерами таких групп являются морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил, пирролидин-1-ил, имидазол-1-ил или пиперазин-1-ил.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям соединений формулы I и включает, например, соли с C₁-C₄-алкилгалогенидами (предпочтительно с метилбромидом, метилхлоридом) (соли четвертичного аммония), с неорганическими кислотами (такими как хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная или серная кислота) или с органическими кислотами (такими как винная, уксусная, лимонная, малеиновая, молочная, фумаровая, бензойная, янтарная, метансульфоновая или п-толуолсульфоновая кислота).

Некоторые соединения формулы I могут образовывать соли с органическими или неорганическими кислотами или основаниями и они также включены в настоящее изобретение.

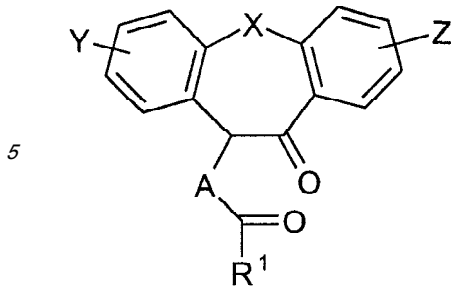
Предметом настоящего изобретения являются также сольваты (наиболее часто гидраты), которые могут образовывать соединения формулы I или их соли.

В зависимости от природы конкретных заместителей соединения формулы I могут иметь геометрические изомеры и один или несколько хиральных центров, так что могут существовать энантиомеры или диастереоизомеры. Настоящее изобретение относится также к таким изомерам и их смесям, включающим рацематы.

Настоящее изобретение относится также ко всем возможным таутомерным формам конкретных соединений формулы I.

Следующая цель настоящего изобретения относится к получению соединений формулы I в соответствии со способами, включающими

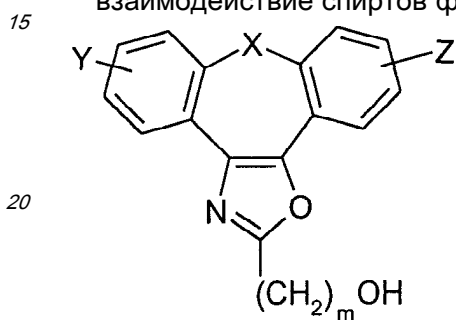
а) для получения соединений формулы I циклизацию соединения формулы III



III

где A означает -O- или -NH-;

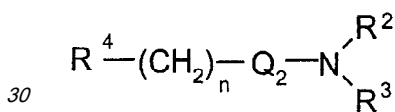
b) для получения соединений формулы I, где Q₁ означает -O-,
взаимодействие спиртов формулы IV



25

IV

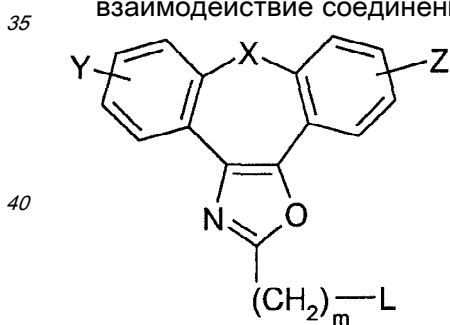
с соединениями формулы V



V

где R⁴ означает удаляемую группу;

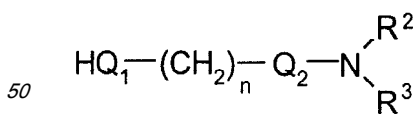
c) для получения соединений формулы I, где Q₁ означает -O-, -NH-, -S- или -C≡C-,
взаимодействие соединений формулы IVa



45

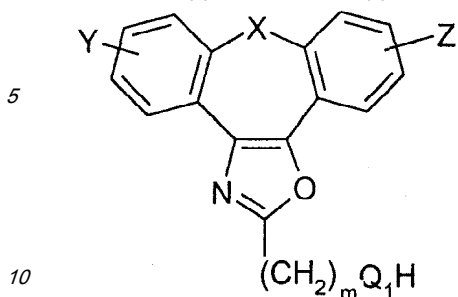
IVa

где L означает удаляемую группу, с соединениями формулы Va



Va

d) для получения соединений формулы I, где Q₁ означает гетероатом -O-, -NH-или -S-, взаимодействие соединений формулы IVb



IVb

с соединениями формулы V, где R⁴ означает удаляемую группу;

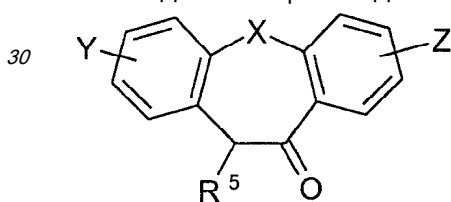
15 e) для получения соединений формулы I, где Q₁ означает -C=C-, взаимодействие соединений формулы IVb, где Q₁ означает карбонил, с фосфористыми илидами.

Способы получения:

20 а) Циклизацию соединений формулы III осуществляют способами, раскрытыми для получения аналогичных соединений. Так например, соединения формулы III, где А означает -NH-, могут быть циклизованы реакцией с POCl₃ в органических растворителях (предпочтительно в бензоле или толуоле) при температуре кипения в течение времени от 1 до 5 часов (Lombardino J.G., J. Heterocyclic Chem., 1974, 11:17-21), тогда как

25 циклизацию соединений формулы III, где А означает -O-, осуществляют в присутствии ацетата аммония в уксусной кислоте при температуре кипения в течение от 5 до 10 часов. Полученные тетрациклические продукты могут быть выделены хроматографией на колонке с силикагелем или перекристаллизацией из подходящего растворителя.

Исходные вещества для получения соединений формулы III, кетонов формулы VI



VI

где R⁵ означает H, уже известны или их получают способами, раскрытыми для получения аналогичных соединений. В результате взаимодействия нитрита натрия в

40 этанольной хлористоводородной кислоте с кетоном формулы VI, где R⁵ означает H, образуется соответствующий оксим, который при восстановлении металлом, таким как цинк в уксусной кислоте, образует аминсоединение формулы VI, где R⁵ означает группу NH₂. Подобный путь реакции раскрыт в патенте США № 4191421. В результате взаимодействия муравьиной кислоты (Romo D et al., J. Am. Chem. Soc., 1998, 120:12237-12254) или

45 хлорангидридов кислот в соответствии с обычным протоколом образуются соединения формулы III, где А означает группу -NH-. В результате ацилоксилирования соответствующего кетона формулы VI, где R⁵ означает атом H, с помощью Pb(OAc)₄ (Cavill GWK, Organic Oxidation Processes; 1955, 4:4426-4429) получают соединения формулы III, где А означает -O-.

50 б) Соединения формулы I в соответствии с настоящим способом могут быть получены взаимодействием спиртов формулы IV и соединений формулы V, где R⁴ означает удаляемую группу, которая может представлять собой атом галогена (наиболее часто бром, иод или хлор) или сульфонилоксигруппу (наиболее часто

трифторметилсульфонилокси или п-толуолсульфонилокси). Реакция конденсации может быть осуществлена в соответствии со способами, раскрытыми для получения аналогичных соединений (Menozzi G et al., J. Heterocyclic Chem., 1997, 34:963-968 или WO 01/87890). Реакцию осуществляют при температуре от 20 до 100°C в течение времени от 1

5 до 24-часов в двухфазной системе (предпочтительно с использованием смеси 50% NaOH/толуол) в присутствии межфазного катализатора (предпочтительно бензилтриэтиламмонийхлорида, бензилтриэтиламмонийбромид, цетилтриметилбромида). После обработки реакционной смеси образованные продукты выделяют перекристаллизацией или хроматографией на колонке с силикагелем.

10 Исходные вещества, представляющие собой спирты формулы IV, могут быть получены из соединений формулы I, в которой R¹ означает подходящую функциональную группу. Таким образом, спирты формулы IV могут быть получены восстановлением алканоильной группы (например, формильной) или алкилоксикарбонильной группы (например, метилоксикарбонильной или этилоксикарбонильной) с использованием гидридов металлов, 15 таких как алюмогидрид лития или боргидрид натрия. Кроме того, спирты формулы IV могут быть получены гидролизом соответствующих сложных эфиров в щелочной или кислой среде.

Исходные соединения формулы V уже известны или их получают в соответствии со способами, раскрытыми для получения аналогичных соединений.

20 с) Соединения формулы I в соответствии с настоящим способом могут быть получены взаимодействием соединений формулы IVa, в которой L означает удаляемую группу, определенную выше для R⁴, и соединений формулы Va, в которой Q₁ означает кислород, азот, серу или -C≡C-. Наиболее подходящие реакции конденсации представляют собой реакции нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода, раскрытые в 25 литературе.

Исходные соединения формулы IVa (наиболее часто галогениды) могут быть получены галогенированием (например, бромированием или хлорированием) спиртов формулы IV 30 обычными галогенирующими агентами (например, бромистоводородной кислотой, PBr₃, SOCl₂ или PCI₅) способами, раскрытыми в литературе. Полученные соединения могут быть выделены или могут быть использованы без выделения в качестве промежуточных продуктов, подходящих для получения соединений формулы I.

Исходные соединения формулы Va уже известны или их получают в соответствии со способами, раскрытыми для получения аналогичных соединений.

35 d) Соединения формулы I, в которой Q₁ означает -O-, -NH- или -S-, могут быть получены конденсацией соединений формулы IVb и соединений формулы V, в которой R⁴ означает удаляемую группу, определенную выше. Реакция может быть осуществлена при условиях реакции, раскрытых в способе b), или при условиях реакций нуклеофильного замещения, раскрытых в литературе. Исходные спирты, амины и тиолы могут быть 40 получены взаимодействием воды, аммиака или сероводорода с соединениями IVa в соответствии со способами, раскрытыми в литературе.

е) Спирты структурной формулы IV могут быть окислены в соответствующие соединения формулы IVb, где Q₁ означает карбонил, в результате последующего взаимодействия 45 которых с соответствующими илидными реагентами происходит удлинение цепи и образование алкенильного заместителя с карбонильной или сложноэфирной группой, как раскрыто в заявке на патент Хорватии № 20000310.

Соединения формулы I, кроме вышеуказанных реакций, могут быть получены превращением других соединений формулы I, и следует понимать, что настоящее изобретение также включает такие соединения и способы. Специальный пример 50 изменения функциональной группы представляет реакция альдегидной группы с выбранными фосфористыми илидами, приводящая к удлинению цепи и образованию алкенильного заместителя с карбонильной или сложноэфирной группой, которая раскрыта в заявке на патент Хорватии № 20000310. Указанные реакции осуществляют в растворителях, таких как бензол, толуол или гексан, при повышенной температуре

(наиболее часто при температуре кипения).

Соединения формулы I, в которой Q_1 представляет собой $-C \equiv C-$, получают взаимодействием соединений формулы IVa с 1-алкином в щелочной среде (такой как амид натрия в аммиаке). Условия реакции данного способа раскрыты в литературе. При

5 подобных же условиях реакции (нуклеофильного замещения) могут быть получены различные производные простого эфира, простого тиоэфира и амина. Формилирование соединений формулы I такими способами, как, например, ацилирование по Вильсмайеру или реакция $n\text{-BuLi}$ и N,N -диметилформамида, является

10 дополнительным общим примером превращения. Условия реакций в данных способах хорошо известны в литературе. В результате гидролиза соединений формулы I, имеющих нитрильные, амидные или сложноэфирные группы, могут быть получены соединения с карбоксильной группой, которые являются подходящими промежуточными продуктами для получения других

15 соединений с новыми функциональными группами, таких как, например, сложные эфиры, амиды, галогениды, ангидриды, спирты или амины. Реакции окисления или восстановления являются дополнительной возможностью изменения заместителей в соединениях формулы I. Наиболее часто используемые окислители представляют собой пероксиды (пероксид водорода, m -хлорпербензойная кислота или бензоилпероксид) или ионы перманганата, хромата или перхлората. Таким

20 образом, в результате, например, окисления спиртовой группы пиридинилдихроматом или пиридинилхлорхроматом образуется альдегидная группа, которая может быть превращена в карбоксильную группу дополнительным окислением. Окислением соединений формулы I, в которой R^1 означает алкил, тетраацетатом свинца в уксусной кислоте или N -бромсукцинимидом с использованием каталитического количества бензоилпероксида,

25 получается соответствующее карбонильное производное. Селективным окислением алкилтиогруппы могут быть получены алкилсульфинильная или алкилсульфонильная группы. В результате восстановления соединений нитрогруппой возможно получение

30 аминосоединений. Реакцию осуществляют в обычных условиях каталитического гидрирования или электрохимически. Каталитическим гидрированием с использованием палладия на угле алкенильные заместители могут быть превращены в алкильные или нитрильная группа может быть превращена в аминоалкил. В соединения формулы I стандартными реакциями замещения или обычными заменами

35 отдельных функциональных групп могут быть введены различные заместители ароматической структуры. Примерами таких реакций являются ароматическое замещение, алкилирование, галогенирование, гидроксילирование, а также окисление или восстановление заместителей. Реагенты и условия реакций известны из литературы. Так, например, ароматическим замещением в присутствии концентрированной азотной кислоты и серной кислоты вводится нитрогруппа. С использованием ацилгалогенидов или

40 алкилгалогенидов возможно введение ацильной группы или алкильной группы. Реакцию осуществляют в присутствии кислот Льюиса, таких как трихлорид алюминия или железа, в условиях реакции Фриделя-Крафтса. Восстановлением нитрогруппы получают

45 аминогруппу, которую с помощью реакции диазотирования превращают в подходящую исходную группу, которая может быть замещена одной из следующих групп: H , CN , OH , галоген. Для предотвращения нежелательного взаимодействия в химических реакциях часто необходимо защитить определенные группы, такие как, например, гидрокси, amino, тио или карбокси. Для этой цели может быть использовано большое число защитных групп (Green T. W, Wuts PGH, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons,

50 1999) и их выбор, использование и удаление осуществляют с применением методов, общепринятых в химическом синтезе. Традиционной защитой для amino- или алкиламиногрупп являются, например, такие группы как алканоильная (ацетильная), алкоксикарбонильная (метоксикарбонильная,

этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная); арилметоксикарбонильная (бензилоксикарбонильная), ароильная (бензоильная) или алкилсилильная (триметилсилильная или триметилсиллилэтоксиметильная) группы. Условия удаления защитной группы зависят от выбора и свойств этой группы. Так, например, ацильные группы, такие как алканоильная, алкоксикарбонильная или ароильная, могут быть удалены гидролизом в присутствии основания (гидроксида натрия или гидроксида калия), трет-бутоксикарбонильная или алкилсилильная (триметилсилильная) группы могут быть удалены обработкой подходящей кислотой (хлористоводородной, серной, фосфорной или трифторуксусной кислотой), тогда как арилметоксикарбонильная группа (бензилоксикарбонильная) может быть удалена гидрированием с использованием катализатора, такого как палладий на угле.

Соли соединений формулы I могут быть получены общеизвестными способами, например, такими как взаимодействие соединений формулы I с соответствующим основанием или кислотой в подходящем растворителе или растворяющей смеси, например в простых эфирах (диэтиловый эфир) или спиртах (этанол, пропанол или изопропанол).

Другой целью настоящего изобретения является применение заявленных соединений в терапии воспалительных заболеваний и состояний, в особенности всех заболеваний и состояний, вызванных избыточной секрецией ФНО- α и ИЛ-1.

Ингибиторы продуцирования цитокинов или медиаторов воспаления, являющиеся объектом настоящего изобретения, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в производстве лекарственных средств для лечения и профилактики патологического состояния или заболевания, вызванного избыточным нерегулированным продуцированием цитокинов или медиаторов воспаления, при этом лекарственные средства должны содержать эффективную дозу данных ингибиторов.

Настоящее изобретение в особенности относится к эффективной дозе ингибитора ФНО- α , которая может быть определена обычными методами.

Настоящее изобретение относится также к лекарственному препарату, содержащему эффективные нетоксичные дозы соединений настоящего изобретения и фармацевтически приемлемые носители или растворители.

Приготовление лекарственных препаратов может включать смешивание, гранулирование, таблетирование и растворение ингредиентов. Химические носители могут быть твердыми или жидкими. Твердые носители могут представлять собой лактозу, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, стеарат магния, жирные кислоты и т.д. Жидкие носители могут представлять собой сиропы, масла, такие как оливковое масло, подсолнечное масло или соевое масло, воду и т.д. Аналогично носитель может также содержать компонент для пролонгированного высвобождения активного компонента, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Могут быть использованы различные формы лекарственных препаратов. Таким образом, если используется твердый носитель, указанные формы могут представлять собой таблетки, твердые желатиновые капсулы, порошок или гранулы, которые могут быть введены в капсулах перорально. Количество твердого носителя может изменяться, но оно обычно составляет от 25 мг до 1 г. Если используется жидкий носитель, препарат может быть в форме сиропа, эмульсии, мягких желатиновых капсул, стерильных инъеклируемых растворов, таких как ампулы или неводные жидкие суспензии.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть употреблены перорально, парентерально, местно, внутриназально, внутривенно и интравагинально. Парентеральный путь в данном описании означает внутривенное, внутримышечное и подкожное применение. Соответствующие препараты настоящих соединений могут быть использованы для профилактики, а также в лечении различных заболеваний и патологических воспалительных состояний, вызванных избыточным нерегулированным продуцированием цитокинов или медиаторов воспаления, в особенности ФНО- α . Они включают ревматоидный артрит, ревматоидный спондилит, остеоартрит и другие артритные патологические состояния и заболевания, экзему, псориаз и другие

воспалительные состояния кожи, такие как ожоги, вызванные ультрафиолетовым излучением (солнечные лучи и подобные источники УФ), воспалительные глазные заболевания, болезнь Крона, язвенный колит и астму.

Ингибирующее действие соединений настоящего изобретения на секрецию ФНО- α и ИЛ-1 было определено следующими испытаниями *in vitro* и *in vivo*.

Определение *in vivo* секреции ФНО- α и ИЛ-1 в одноядерных клетках человеческой периферийной крови

Одноядерные клетки человеческой периферийной крови (PBMC) получали из гепаринизированной цельной крови после отделения PBMC на Ficoll-Paque™ Plus (Amersham-Pharmacia). Для определения уровня ФНО- α $3,5\text{-}5\times 10^4$ клеток общим объемом 200 мкл выращивали в течение времени от 18 до 24 часов в планшетах для микротитрования с плоским дном (96 лунок, Falcon) в среде RPMI 1640, в которую добавляли 10% FBS (фетальная (эмбриональная) бычья сыворотка, Biowhittaker), предварительно инактивированной при 54°C/30 мин, 100 ед./мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина и 20 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота) (GIBCO). Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO₂, имеющей влажность 90%. При отрицательном контроле клетки выращивали только в среде (NC), тогда как при положительном контроле секрецию ФНО- α возбуждали добавлением 1 нг/мл липополисахаридов (ЛПС, серологический тип E. coli 0111:B4, SIGMA)(PC). Действие испытываемых соединений на секрецию ФНО- α исследовали после добавления их в культуры клеток, стимулированных ЛПС (TS). Уровень ФНО- α в клеточном супернатанте определяли методикой ТИФА (твердофазный иммуноферментный анализ) (ELISA) в соответствии с рекомендациями производителя (R&D Systems). Чувствительность испытаний составляла <3 пг/мл ФНО- α . Уровень ИЛ-1 определяли в анализе, осуществляемом при таких же условиях и с таким же числом клеток и такой же концентрацией стимула, методикой ТИФА (R&D Systems). Процент ингибирования продуцирования ФНО- α или ИЛ-1 вычисляли в соответствии с уравнением:

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

Значение IC-50 определяли в виде концентрации вещества, при которой происходило 50% ингибирование выработки ФНО- α .

Соединения, имеющие значение IC-50 при концентрациях 20 мкМ или более низких, являются активными.

Определение *in vitro* секреции ФНО- α и ИЛ-1 в брюшинных макрофагах мышей

Для получения брюшинных макрофагов мышам-самцам линии Balb/C возрастом от 8 до 12 недель впрыскивали внутрибрюшинно 300 мкг зимосана (SIGMA), растворенного в фосфатном буфере (PBS), общий объем которого составлял 0,1 мл/мышь. Через 24 часа мышей умерщвляли в соответствии с Актом о защите лабораторных животных (Laboratory Animal Welfare Act). Брюшинную полость промывали стерильным физиологическим раствором (5 мл). Полученные брюшинные макрофаги дважды промывали стерильным физиологическим раствором и после последнего центрифугирования (350 g/10 мин) повторно суспендировали в RPMI 1640, в которую добавляли 10% порцию FBS. Для определения секреции ФНО- α 5×10^4 клеток/лунку общим объемом 200 мкл выращивали в течение времени от 18 до 24 часов в планшете для титрования с плоским дном (96 лунок, Falcon) в среде RPMI 1640, в которую прибавляли 10% FBS (фетальная бычья сыворотка, Biowhittaker), инактивированную нагревом, 100 ед./мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина, 20 мМ HEPES и 50 мкМ 2-меркаптоэтанола (все от GIBCO). Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO₂, имеющей влажность 90%. При отрицательном контроле клетки выращивали только в среде (NC), тогда как при положительном контроле возбуждали секрецию ФНО- α добавлением 10 нг/мл липополисахаридов (ЛПС, серологический тип E. coli 0111:B4, SIGMA)(PC). Действие веществ на секрецию ФНО- α исследовали после добавления их в культуры клеток, стимулированных ЛПС (TS). Уровень ФНО- α в клеточном супернатанте определяли

методикой ТИФА (R&D Systems, Biosource). Уровень клеток определяли в анализе, идентичном анализу на ФНО- α , осуществляемому методикой ТИФА (R&D Systems). Процент ингибирования продуцирования ФНО- α или ИЛ-1 вычисляли в соответствии с уравнением:

$$5 \quad \% \text{ ингибирования} = [1 - (\text{TS} - \text{NC}) / (\text{PC} - \text{NC})] \times 100.$$

Значение IC-50 определяли в виде концентрации вещества, при которой происходило 50% ингибирование выработки ФНО- α .

Соединения, имеющие значения IC-50 при концентрациях 10 мкМ или более низких, являются активными.

10 Модель избыточной секреции ФНО- α или ИЛ-1 у мышей, вызванной ЛПС in vivo

Секрецию ФНО- α или ИЛ-1 у мышей индуцировали в соответствии с уже известным методом (Badger AM et al., J.Pharmac. Env. Therap., 1996, 279:1453-1461).

Использовали самцов Balb/C возрастом от 8 до 12 недель группами, состоящими из 6-10 животных. Животных обрабатывали перорально или только растворителем (при отрицательном или при положительном контролях) или растворами веществ за 30 минут до внутрибрюшинной обработки ЛПС (серологический тип E. Coli 0111:B4, Sigma) в дозе 25 мкг/животное. Через 2 часа животных умерщвляли посредством внутрибрюшинной инъекции румпана (Bayer) и кетанеста (Parke-Davis). Отбирали пробу крови каждого животного в микроцентрифужную пробирку (Becton Dickinson) и отделяли плазму в соответствии с инструкциями производителя. Уровень ФНО- α в плазме определяли методикой ТИФА (Biosource, R&D Systems) в соответствии с инструкциями производителя. Чувствительность испытаний составляла <3 пг/мл ФНО- α . Уровень ИЛ-1 определяли методикой ТИФА (R&D Systems). Процент ингибирования продуцирования ФНО- α или ИЛ-1 вычисляли в соответствии с уравнением:

$$25 \quad \% \text{ ингибирования} = [1 - (\text{TS} - \text{NC}) / (\text{PC} - \text{NC})] \times 100$$

Соединения, проявляющие 30% или большее ингибирование продуцирования ФНО- α при дозе 10 мг/кг, являются активными.

Анализ анальгезирующей активности по числу корчей (судорог)

30 В данном анализе вызывали боль инъекцией раздражающего средства, наиболее часто уксусной кислоты, в брюшинную полость мышей. Животные реагировали с характерными корчами (судорогами), которые дали название анализу (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). Анализ является удобным для определения активности соединений. Методика: использовали мышей-самцов линии Balb/C (Charles River, Италия) возрастом от 8 до 12 недель. Контрольная группа получала перорально метилцеллюлозу за 30 минут до внутрибрюшинного введения уксусной кислоты с концентрацией 0,6%, тогда как экспериментальные группы получали перорально стандартные (ацетилсалициловая кислота) или испытуемые вещества в метилцеллюлозе за 30 минут до внутрибрюшинного введения 0,6% уксусной кислоты (объем 0,1 мл/10 г). Мышей помещали отдельно под стеклянные воронки и в течение 20 минут регистрировали число корчей (судорог) у каждого животного. Процент ингибирования корчей (судорог) вычисляли в соответствии с уравнением:

$$45 \quad \% \text{ ингибирования} = (\text{среднее значение числа корчей (судорог) в контрольной группе} - \text{число корчей (судорог) в экспериментальной группе}) / \text{число корчей (судорог) в контрольной группе} \times 100.$$

Соединения, показывающие такую же анальгезирующую активность, как ацетилсалициловая кислота или более высокую, являются активными.

Модель шока у мышей, вызванного ЛПС in vivo

50 Использовали мышей-самцов Balb/C (Charles River, Италия) возрастом от 8 до 12 недель. Выделенные из Serratia marcescens ЛПС (Sigma, L-6136) разбавляли стерильным физиологическим раствором. Первую инъекцию ЛПС осуществляли внутривенно дозой 4 мкг/мышь. Через 18-24 часа ЛПС вводили внутривенно дозой 200 мкг/мышь. Контрольная

группа получала две инъекции ЛПС, как указано выше. Экспериментальные группы получали вещества перорально за полчаса до каждого введения ЛПС. Через 24 часа наблюдали выживаемость животных.

5 Вещества, в присутствии которых выживаемость при дозах 30 мг/кг составляла 40% или более, являются активными.

Соединения из примеров 7 и 9 показывают активность, по меньшей мере, в двух исследовательских анализах, хотя данные результаты представляют только иллюстрацию биологической активности соединений и не ограничивают изобретение каким-либо образом.

10 Способы получения с примерами

Настоящее изобретение иллюстрировано следующими примерами, которые никоим образом его не ограничивают.

Пример 1

1-Окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен (1; таблица 1)

15 К раствору POCl_3 (0,137 г, 0,892 ммоль) в безводном толуоле (5 мл) добавляли N-(11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-10-ил) формамид (III; X=S, Y=Z=H, A=NH, R¹=H) (0,06 г, 0,223 ммоль), растворенный в толуоле (10 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем досуха выпаривали толуол, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным
20 раствором NaHCO_3 и водой и сушили над безводным Na_2SO_4 . Выпаривали растворитель и после очистки хроматографией на колонке выделяли маслянистый продукт.

Следуя методике примера 1 с использованием в качестве исходных продуктов следующих соединений:

25 N-(11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-ил)формамид (III; X=O, Y=Z=H, A=NH, R¹=H);

этиловый эфир N-(11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-10-ил)сукцинамовой кислоты (III; X=S, Y=Z=H, A=NH, R¹=(CH₂)₂CO₂Et);

этиловый эфир N-(11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-ил)сукцинамовой
30 кислоты (III; X=O, Y=Z=H, A=NH, R¹=(CH₂)₂CO₂Et);

получали соединения:

1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен;

этиловый эфир 3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропионовой кислоты;

этиловый эфир 3-(1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропионовой кислоты
35 (таблица 1, соединения 2-4).

Пример 2

2-Метил-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен (5; таблица 1)

40 К раствору 11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-10-илового эфира уксусной кислоты (III; X=S, Y=Z=H, A=O, R¹=CH₃) (0,910 г, 3,204 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) добавляли ацетат аммония (2,47 г, 32,04 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов и затем ее разбавляли водой (50 мл), нейтрализовали аммиаком и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли продукт в форме желтого порошка.

45 Следуя методике примера 2 с использованием в качестве исходных продуктов следующих соединений:

эфир 11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-илуксусной кислоты (III; X=O, Y=Z=H, A=O, R¹=CH₃);

50 эфир 2-хлор-11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-10-илуксусной кислоты (III; X=S, Y=H, Z=2-Cl, A=O, R¹=CH₃);

эфир 2-хлор-11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-илуксусной кислоты (III; X=O, Y=H, Z=2-Cl, A=O, R¹=CH₃);

получали соединения:

2-метил-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен;

5-хлор-2-метил-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен в смеси 11-хлор-2-метил-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азуленом;

5-хлор-2-метил-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен в смеси с 11-хлор-2-метил-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азуленом (таблица 1, соединения 6-10).

Пример 3

1-Окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен-2-карбальдегид (11; таблица 1)

К раствору соединения 1 (0,334 г, 1,331 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (15 мл), охлажденном до -78°C, медленно по каплям добавляли n-BuLi (0,256 г, 3,985 ммоль), растворенный в гексане (2,4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при указанной температуре и затем добавляли безводный диметилформамид (0,243 г, 3,328 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение часа, после чего к ней добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли продукт в форме желтых кристаллов.

Пример 4

3-(1-Окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен-2-ил)пропионовая кислота (12; таблица 1)

Соединение 3 (0,280 г, 0,798 ммоль) и КОН (0,067 г, 1,197 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После завершения реакции выпаривали растворитель до сухого остатка, добавляли воду и экстрагировали дихлорметаном. Водный экстракт подкисляли HCl и осажденные белые кристаллы фильтровали и промывали водой.

Следуя методике примера 4 с использованием в качестве исходного продукта соединения 4, получали 3-(1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен-2-ил)пропионовую кислоту (13; таблица 1).

Таблица 1

Соединения структуры I

Соединение	X	Y	Z	R1	MC (m/z)	¹ H ЯМР (м.д., CDCl ₃)
1	S	H	H	H	252,0 (MH ⁺)	7,36-7,91 (м, 8H); 8,06 (с, 1H)
2	O	H	H	H	236,1 (MH ⁺)	7,07-8,02 (м, 8H); 8,03 (с, 1H)
3	S	H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	352,2 (MH ⁺)	1,26-1,30 (т, 3H); 2,93-2,98 (т, 2H); 3,24-3,29 (т, 2H); 4,17-4,24 (кв, 2H); 7,31-7,86 (м, 8H)
4	O	H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	358,0 (MNa ⁺)	1,26-1,30 (т, 3H); 2,97-3,02 (т, 2H); 3,30-3,35 (т, 2H); 4,14-4,22 (кв, 2H); 7,29-7,85 (м, 8H)
5	S	H	H	CH ₃	266,1 (MH ⁺)	2,66 (с, 3H); 7,33-7,87 (м, 8H)
6	O	H	H	CH ₃	250,0 (MH ⁺)	2,65 (с, 3H); 7,19-7,79 (м, 8H)
7	S	5-Cl	H	CH ₃	300,1 (MH ⁺)	2,68 (с, 3H); 7,31-7,88 (м, 7H)
8	S	H	11-Cl	CH ₃	300,1 (MH ⁺)	2,68 (с, 3H); 7,30-7,87 (м, 7H)
9	O	5-Cl	H	CH ₃	284,2 (MH ⁺)	2,58 (с, 3H); 7,11-7,75 (м, 7H)
10	O	H	11-Cl	CH ₃	284,2 (MH ⁺)	2,59 (с, 3H); 7,12-7,72 (м, 7H)
11	S	H	H	CHO		7,15-7,97 (м, 8H); 9,91 (с, 1H)
12	S	H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	324,0 (MH ⁺)	3,02-3,07 (т, 2H); 3,29-3,33 (т, 2H); 7,33-7,87 (м, 8H)
13	O	H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	308,1 (MH ⁺)	

Пример 5

1-Окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен-2-ил)метанол (14; таблица 2)

К раствору соединения 11 (0,081 г, 0,290 ммоль) в метаноле (5 мл) медленно добавляли NaBH₄ (0,016 г, 0,435 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и затем нейтрализовали уксусной кислотой. Выпаривали растворитель до сухого остатка, добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли продукт в форме светло-желтого порошка.

Следуя методике примера 5 с использованием в качестве исходных продуктов сложных эфиров 3-4, получали спирты:

3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен-2-ил)пропан-1-ол;

3-(1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен-2-ил)пропан-1-ол (таблица 2, соединения 15-16).

Пример 6

2-Бромметил-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен (17; таблица 2)

К раствору соединения 5 (0,110 г, 0,415 ммоль) в тетрахлорметане (5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,259 г, 1,453 ммоль) и каталитическое количество $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$.
 5 Реакционную смесь нагревали при 77°C в течение 3-х часов, после чего ее охлаждали и фильтровали осажденный сукцинимид, выпаривали растворитель до сухого остатка, добавляли к ней воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . Выпаривали растворитель и после очистки хроматографией на колонке
 10 выделяли соединение в форме желтого порошка.

Следуя методике примера 6 с использованием в качестве исходных продуктов соединений 6-10, получали соединения брома:

2-бромметил-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен;

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

15 2-бромметил-11-хлор-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен;

2-бромметил-5-хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен;

2-бромметил-11-хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен (таблица 2, соединения 18-22).

Таблица 2

Соединения структуры I

Соединение	X	Y	Z	R ¹	MC (m/z)	¹ H ЯМР (м.д., CDCl_3)
14	S	H	H	CH_2OH	304,2 (MNa^+)	5,30 (с, 2H); 7,35-7,88 (м, 8H)
15	S	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	310,0 (MH^+)	
16	O	H	H	$(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	294,0 (MH^+)	
17	S	H	H	CH_2Br		4,62 (с, 2H); 7,38-8,10 (м, 8H)
18	O	H	H	CH_2Br		4,57 (с, 2H); 7,16-7,76 (м, 8H)
19	S	5-Cl	H	CH_2Br		4,62 (с, 2H); 7,35-7,88 (м, 7H)
20	S	H	11-Cl	CH_2Br	379,9 (MH^+)	4,61 (с, 2H); 7,33-7,85 (м, 7H)
21	O	5-Cl	H	CH_2Br		4,59 (с, 2H); 7,20-7,78 (м, 7H)
22	O	H	11-Cl	CH_2Br		4,59 (с, 2H); 7,16-7,75 (м, 7H)

Пример 7

а) Диметил-[2-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен-2-илметокси)этил]амин (I; X=S; Y=Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂)

К раствору гидрохлорида 2-диметиламиноэтилхлорида (0,718 г, 4,984 ммоль) в 50% гидроксиде натрия (3,9 мл) добавляли каталитическое количество хлорида
 35 бензилтриэтиламмония и раствор спирта 14 (0,100 г, 0,356 ммоль) в толуоле (15 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение 4 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и
 40 выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли маслянистый продукт.

MC (m/z; MeOH): 353,2 MH^+

б) Диметил-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен-2-илметокси)пропил]амин (I; X=S; Y=Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₂)

В результате взаимодействия спирта 14 (0,070 г, 0,249 ммоль) и гидрохлорида 3-диметиламинопропилхлорида (0,551 г, 3,486 ммоль) получали бесцветный маслянистый
 45 продукт.

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

Пример 8

а) Диметил-[2-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен-2-ил)пропокси]этил]амин (I; X=S; Y=Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₂O(CH₂)₃)

К раствору гидрохлорида 2-диметиламиноэтилхлорида (1,010 г, 7,014 ммоль) в 50% гидроксида натрия (6,2 мл) добавляли каталитическое количество хлорида
 50 бензилтриэтиламмония и раствор спирта 15 (0,155 г, 0,501 ммоль) в толуоле (20 мл).

Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение 4 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли желтый маслянистый

5 продукт.

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

b) Диметил-[3-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]пропил]амин (I; X=S; Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3$)

10 В результате взаимодействия спирта 15 (0,155 г, 0,501 ммоль) и гидрохлорида 3-диметиламинопропилхлорида (1,11 г, 7,014 ммоль) получали желтый маслянистый продукт.

МС (m/z; MeOH): 395,1 MH^+ .

Пример 9

a) {2-[3-(1,8-Диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]этил}диметиламин (I; X=O; Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3$)

15 К раствору гидрохлорида 2-диметиламиноэтилхлорида (0,653 г, 4,536 ммоль) в 50% гидроксиде натрия (4,0 мл) добавляли каталитическое количество хлорида бензилтриэтиламмония и раствор спирта 16 (0,095 г, 0,324 ммоль) в толуоле (15 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение 4 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и

20 экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли желтый маслянистый продукт.

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

b) {3-[3-(1,8-Диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]пропил}диметиламин (I; X=O; Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3$)

25 В результате взаимодействия спирта 16 (0,095 г, 0,324 ммоль) и гидрохлорида 3-диметиламинопропилхлорида (0,720 г, 4,536 ммоль) получали желтый маслянистый продукт.

МС (m/z; MeOH): 379,2 MH^+ .

30 Пример 10

a) Диметил-[2-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)этил]амин (I; X=S; Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$)

35 К раствору 2-диметиламиноэтанола (0,127 г, 1,425 ммоль) в 50% гидроксиде натрия (2,5 мл) добавляли раствор бромиды 17 (0,070 г, 0,204 ммоль) в толуоле (12 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение 4 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли желтый маслянистый

40 продукт.

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

b) Диметил-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)пропил]амин (I; X=S; Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2$)

45 В результате взаимодействия бромиды 17 и 3-диметиламинопропан-1-ола получали желтый маслянистый продукт.

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

Пример 11

a) [2-(1,8-Диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)этил]диметиламин (I; X=O; Y=Z=H, $\text{R}_1=(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$)

50 К раствору 2-диметиламиноэтанола (0,190 г, 2,134 ммоль) в 50% гидроксиде натрия (3,7 мл) добавляли раствор бромиды 18 (0,100 г, 0,305 ммоль) в толуоле (15 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение 4 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и

выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли желтый маслянистый продукт.

МС (m/z; MeOH): 337,2 МН⁺, 359,1 МNa⁺.

5 b) [3-(1,8-Диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)пропил]диметиламин (I; X=O; Y=Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₂)

В результате взаимодействия бромида 18 и 3-диметиламинопропан-1-ола получали желтый маслянистый продукт.

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

Пример 12

10 a) [2-(5-Хлор-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)этил]диметиламин (I; X=S; Y=5-Cl, Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂)

К раствору 2-диметиламиноэтанола (0,122 г, 1,370 ммоль) в 50% гидроксиде натрия (2,4 мл) добавляли раствор бромида 19 (0,074 г, 0,196 ммоль) в толуоле (12 мл).

15 Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение 4 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли желтый маслянистый продукт.

МС (m/z; MeOH): 386,9 МН⁺.

20 b) [3-(5-Хлор-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)пропил]диметиламин (I; X=S; Y=5-Cl, Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₂)

В результате взаимодействия бромида 19 и 3-диметиламинопропан-1-ола получали желтый маслянистый продукт.

МС (m/z; MeOH): 403,1 МН⁺.

25 c) [2-(11-Хлор-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)этил]диметиламин (I; X=S; Y=H, Z=11-Cl, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂)

В результате взаимодействия бромида 20 и 2-диметиламиноэтанола получали желтый маслянистый продукт.

МС (m/z; MeOH): 387,0 МН⁺.

30 Пример 13

a) [2-(5-Хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)этил]диметиламин (I; X=O; Y=5-Cl, Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₂)

К раствору 2-диметиламиноэтанола (0,112 г, 1,253 ммоль) в 50% гидроксиде натрия (2,2 мл) добавляли раствор бромида 21 (0,065 г, 0,179 ммоль) в толуоле (10 мл).

35 Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение 4 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли желтый маслянистый продукт.

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

b) [3-(5-Хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)пропил]диметиламин (I; X=O; Y=5-Cl, Z=H, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₂)

В результате взаимодействия бромида 21 и 3-диметиламинопропан-1-ола получали желтый маслянистый продукт.

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

c) [2-(11-Хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)этил]диметиламин (I; X=O; Y=H, Z=11-Cl, R₁=(CH₃)₂N(CH₂)₂O(CH₂)

В результате взаимодействия бромида 22 и 2-диметиламиноэтанола получали желтый маслянистый продукт.

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

Получение исходных веществ

Способ А

Монооксим дибензо[b,f]тиепин-10,11-диона

11Н-Дибензо[b,f]тиепин-10-он (2,0 г, 8,8 ммоль) растворяли при перемешивании и нагреве до 75°C в 3 М HCl в этаноле (36,4 мл). NaNO₂ (0,818 г, 11,86 ммоль) растворяли в минимальном количестве воды и этаноле (1 мл) и полученный раствор добавляли к этанольному раствору HCl. Реакционную смесь нагревали в течение 2,5 часов и затем охлаждали и нейтрализовали 10% раствором NaOH (pH~7-8). Частично выпаривали растворитель и осажденный продукт (зеленые кристаллы) фильтровали и промывали водой.

Следуя вышеуказанной методике с использованием в качестве исходного продукта 11Н-дибензо[b,f]оксепин-10-она, получали монооксим дибензо[b,f]оксепин-10,11-диона.

Способ ВГидрохлорид 11-амино-11Н-дибензо[b,f]тиепин-10-она

К раствору монооксима дибензо[b,f]тиепин-10,11-диона (2,06 г, 8,078 ммоль) в уксусной кислоте (25,8 мл), охлажденной до 0°C, добавляли цинк (0,792 г, 12,1 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при указанной температуре, после чего фильтровали осадок и выпаривали уксусную кислоту до сухого остатка. Полученный маслянистый продукт растворяли в минимальном количестве этанола, затем его охлаждали до и подкисляли HCl, при этом осаждался продукт, который затем фильтровали и промывали эфиром.

Следуя вышеуказанной методике способа В, с использованием в качестве исходного продукта монооксима дибензо[b,f]оксепин-10,11-диона, получали гидрохлорид 11-амино-11Н-дибензо[b,f]оксепин-10-она.

Способ С

N-(11-Оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-10-ил) формаamid (III; X=S; Y=Z=H, A=NH, R¹=H)

К суспензии муравьиной кислоты (27,2 мкл, 0,721 ммоль) и дихлорметана (5 мл), охлажденной до 0°C, в потоке азота добавляли раствор гидрохлорида 11-амино-11Н-дибензо[b,f]тиепин-10-она (0,200 г, 0,721 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и триэтиламине (50 мкм, 0,357 ммоль) и катализаторы 1-гидроксibenзотриазол (0,195 г, 1,442 ммоль) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,580 г, 3,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения реакции выпаривали растворитель, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли белый твердый продукт.

Следуя методике способа С с использованием в качестве исходного продукта гидрохлорида 11-амино-11Н-дибензо[b,f]оксепин-10-она, получали N-(11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-ил)формаamid (III; X=S; Y=Z=H, A=NH, R¹=H).

Способ D

Этиловый эфир N-(11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-10-ил)сукциnamовой кислоты (III; X=S; Y=Z=H, A=NH, R¹=(CH₂)₂CO₂Et)

К раствору гидрохлорида 11-амино-11Н-дибензо[b,f]тиепин-10-она (0,159 г, 0,540 ммоль) в пиридине (640 мкл), охлажденному до 0°C, добавляли раствор этилсукцинилхлорида (0,098 г, 0,594 ммоль) в хлороформе (220 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2,5 часов при комнатной температуре, выпаривали растворители до сухого остатка, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. После очистки хроматографией на колонке выделяли желтый твердый продукт.

Следуя методике способа D с использованием в качестве исходного продукта гидрохлорида 11-амино-11Н-дибензо[b,f]оксепин-10-она, получали сложный этиловый эфир N-(11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-ил)сукциnamовой кислоты (III; X=O; Y=Z=H, A=NH, R¹=(CH₂)₂CO₂Et).

Способ E

11-Оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-10-иловый эфир уксусной кислоты (III; X=S; Y=Z=H, A=O, R¹=CH₃)

К суспензии ацетата свинца (IV) (3,9 г, 8,8 ммоль) в уксусной кислоте добавляли раствор 11Н-дибензо[b,f]тиепин-10-она (2,0 г, 8,8 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл).

5 Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение нескольких часов, и в ходе этого отфильтровывали уксусную кислоту с использованием перегонного аппарата Хикманна, а затем добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали до сухого остатка. После очистки хроматографией на колонке выделяли

10 желтый твердый продукт.

Следуя методике способа Е, с использованием в качестве исходных продуктов следующих соединений:

11Н-дибензо[b,f]оксепин-10-он;

8-хлор-11Н-дибензо[b,f]тиепин-10-он;

15 8-хлор-11Н-дибензо[b,f]оксепин-10-он;

получали соединения:

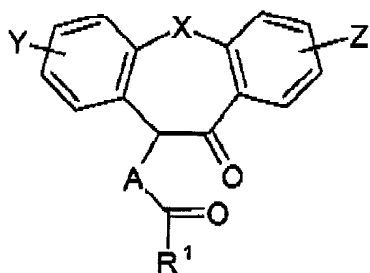
11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-иловый эфир уксусной кислоты (III; X=O; Y=Z=H, A=O, R¹=CH₃);

20 2-хлор-11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]тиепин-10-иловый эфир уксусной кислоты (III; X=S; Y=H, Z=2-Cl, A=O, R¹=CH₃).

2-хлор-11-оксо-10,11-дигидродибензо[b,f]оксепин-10-иловый эфир уксусной кислоты (III; X=O; Y=H, Z=2-Cl, A=O, R¹=CH₃).

Таблица 3

Соединения структуры III



35

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

40

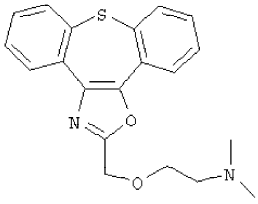
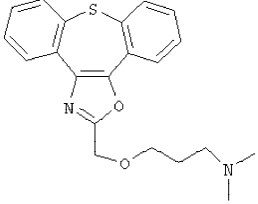
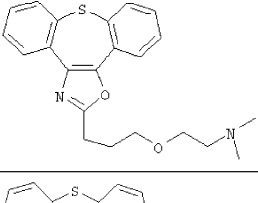
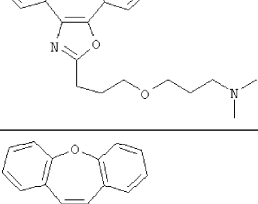
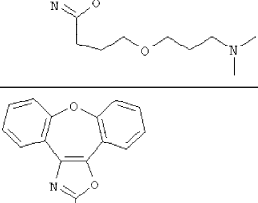
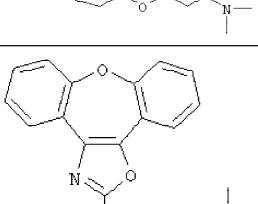
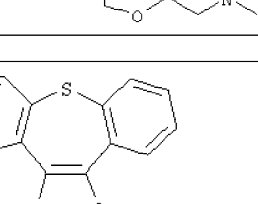
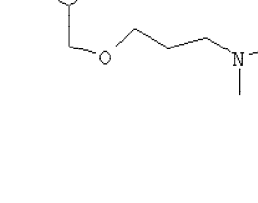
45

50 Данные биологических испытаний

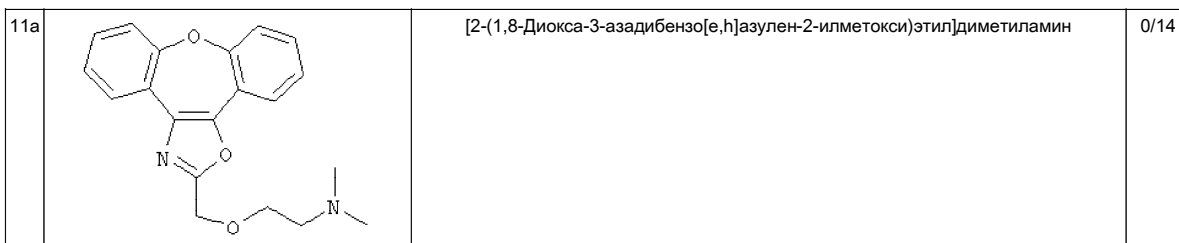
В таблице 4 ниже приведены данные, подтверждающие биологическую активность некоторых соединений, полученных в примерах настоящего изобретения, в испытаниях *in vitro*, как описано на стр.24-26 выше. В таблице 4 представлены значения %

ингибирования продуцирования ФНО- α при концентрации соединений по изобретению 10 и 3 мкМ.

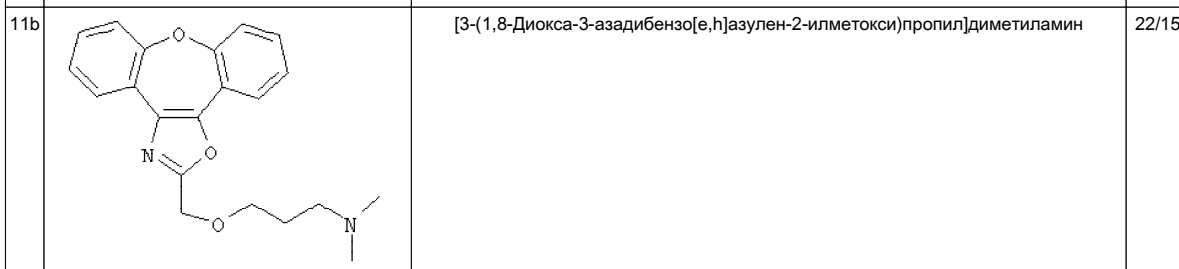
Таблица 4

Биологическая активность соединений, полученных в примерах настоящего изобретения			
Пример №	Структурная формула	Соединение	% ингибирования продуцирования ФНО- α in vitro (концентрация 10 и 3 мкМ)
7a		Диметил-[2-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)этил]амин	14/7
7b		Диметил-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)пропил]амин	60/3
8a		Диметил-{2-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]этил}амин	90/34
8b		Диметил-{3-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]пропил}амин	100/38
9a		{2-[3-(1,8-Диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]этил}диметиламин	73/26
9b		3-[3-(1,8-Диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]пропил]диметиламин	87/23
10a		Диметил-[2-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)этил]амин	14/7
10b		Диметил-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)пропил]амин	14/7

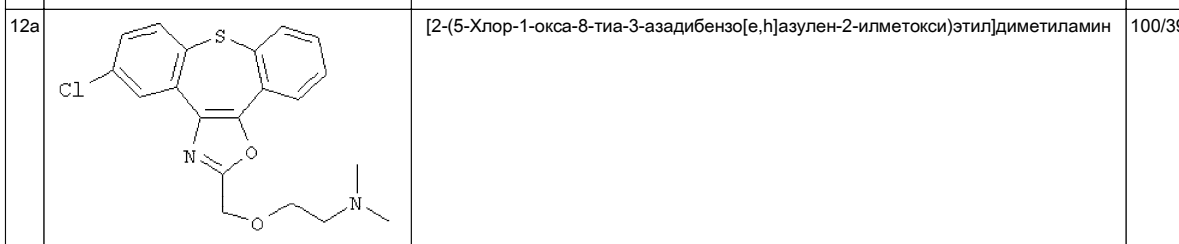
5



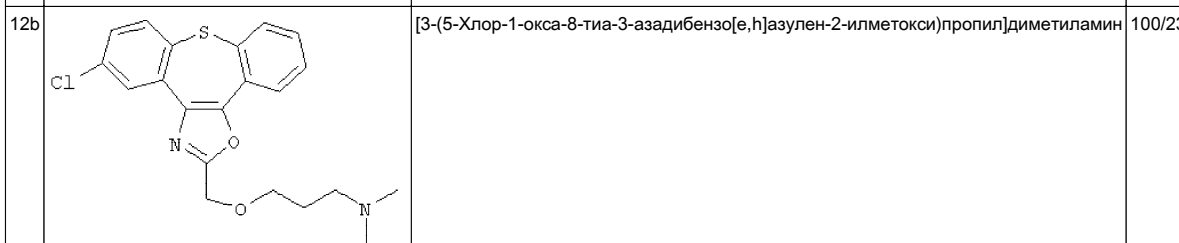
10



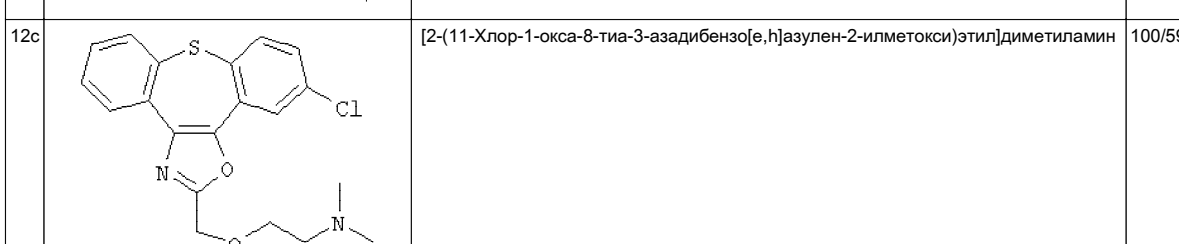
15



20

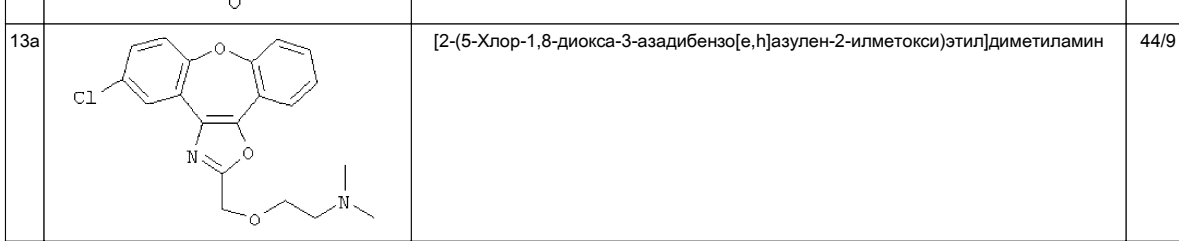


25



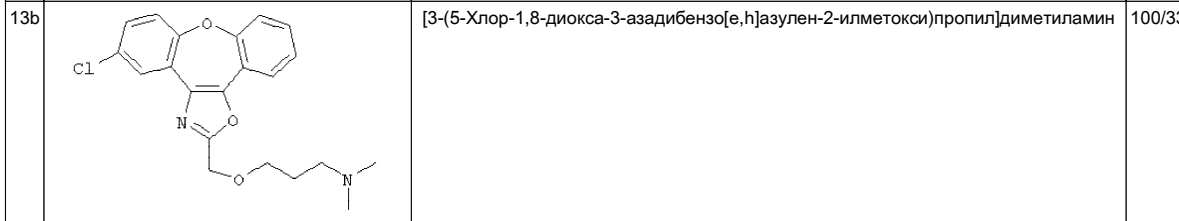
30

35

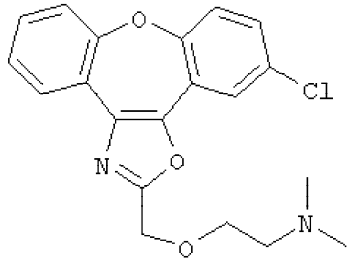


40

45



50

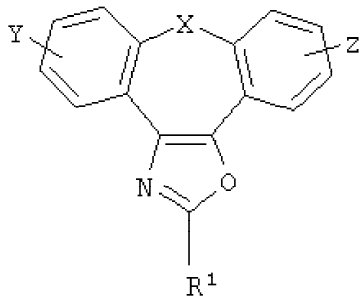
13c		[2-(11-Хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен-2-илметокси)этил]диметиламин 98/22
-----	---	---

5

10

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



15

20

I

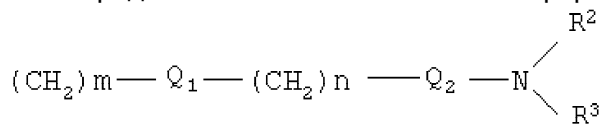
где X представляет собой гетероатом, такой как O, S;

25

Y и Z независимо друг от друга означают один или несколько идентичных или различных заместителей, связанных с любым доступным атомом углерода, и могут представлять собой водород или галоген;

R¹ представляет собой заместитель формулы II

30



II

35

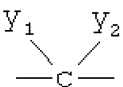
в которой R² и R³ одновременно или независимо друг от друга могут представлять собой водород или C₁-C₄-алкил;

m представляет собой целое число от 1 до 3;

n представляет собой целое число от 0 до 3;

Q₁ и Q₂ независимо друг от друга представляют собой кислород или группу

40



где заместители y₁ и y₂ представляют собой водород;

а также его фармакологически приемлемые соли.

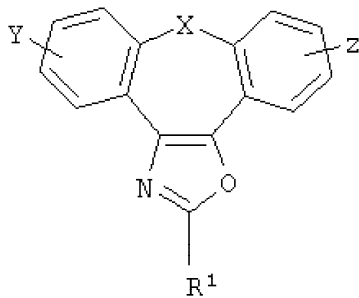
45

2. Соединение по п.1, где Y и/или Z означает H или Cl.

3. Соединение и соль по п.2, где m имеет значение 1, n имеет значение 1 или 2, Q₁ означает O, Q₂ означает CH₂ и R² и R³ означают CH₃.

4. Соединение формулы I

50



I

где X может представлять собой O или S;

Y и Z представляют собой H или Cl;

R¹ может представлять собой водород, галоген, C₁-C₇-алкил, CHO, (CH₂)₂COOH,
 15 (CH₂)₂CO₂Et, (CH₂)_mL, где m имеет значение 1 или 3 и L означает OH или Br;
 или его фармакологически приемлемые соли.

5. Соединение или его фармакологически приемлемые соли по п.4, где R¹ означает H,
 CH₃, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂Et, (CH₂)_mL, где m имеет значение 1 или 3 и L
 означает OH или Br.

6. Соединения по п.5, выбранные из числа следующих:

1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен;

1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен;

этиловый эфир 3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропионовой кислоты;

этиловый эфир 3-(1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропионовой кислоты;

2-метил-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен;

2-метил-1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен;

11-хлор-2-метил-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен;

5-хлор-2-метил-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен;

11-хлор-2-метил-1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен;

5-хлор-2-метил-1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен;

1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-карбальдегид;

3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропионовая кислота;

3-(1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропионовая кислота;

(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)метанол;

3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропан-1-ол;

3-(1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропан-1-ол;

2-бромметил-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен;

2-бромметил-1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен;

2-бромметил-5-хлор-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен;

2-бромметил-11-хлор-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен;

2-бромметил-5-хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен;

2-бромметил-11-хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен.

7. Соединения и соли по п.3, выбранные из числа следующих:

диметил-[2-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)этил]амин;

диметил-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)пропил]амин;

диметил-[2-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]этил]амин;

диметил-[3-[3-(1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]пропил]амин;

{2-[3-(1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]этил}диметиламин;

{3-[3-(1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-ил)пропокси]пропил}диметиламин;

2-(1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)этил]диметиламин;

[3-(1,8-диокса-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)пропил]диметиламин;

2-[5-хлор-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси]этил]диметиламин;

[3-(5-хлор-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[e,h]азулен-2-илметокси)пропил]диметиламин;

[2-(11-хлор-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен-2-илметокси)этил]диметиламин;
[3-(11-хлор-1-окса-8-тиа-3-азадибензо[е,н]азулен-2-илметокси)пропил]диметиламин;
[2-(5-хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен-2-илметокси)этил]диметиламин;
[3-(5-хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен-2-илметокси)пропил]диметиламин;
5 [2-(11-хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен-2-илметокси)этил]диметиламин;
[3-(11-хлор-1,8-диокса-3-азадибензо[е,н]азулен-2-илметокси)пропил]диметиламин.

8. Применение соединений формулы I по п.5 в качестве промежуточных продуктов для получения новых соединений класса дибензоазуленов формулы I по п.1, которые обладают противовоспалительным действием.

10 9. Применение соединений формулы I по п.3, обладающих свойствами ингибиторов продуцирования ФНО- α и ингибиторов продуцирования интерлейкина-1 (IL-1) для получения лекарственных препаратов для перорального, парентерального или местного использования при лечении и профилактики заболевания, вызванного избыточным нерегулируемым продуцированным цитокинов или медиаторов воспаления.

15

20

25

30

35

40

45

50