



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79558 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 29/00

C07D 307/91 (2007.01)

C07D 401/12 (2007.01)

C07D 405/12 (2007.01)

C07D 405/14 (2007.01)

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

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ І АЛЕРГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ

1

2

(21) а200510680

(22) 11.02.2004

(24) 25.06.2007

(86) РСТ/ВВ2004/000355, 11.02.2004

(31) 363/MUM/2003

(32) 11.04.2003

(33) IN

(31) 60/519,967

(32) 13.11.2003

(33) US

(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.

(72) Гопалан Баласубраманиан, IN, Гхарат Лаксмі-  
кант Атмарам, IN, Лакдавала Афтаб Давудбхай,  
IN, Караунакаран Уша, IN

(73) ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬЮТИКАЛС С.А., IN

(56) GB 1 285 398 A 16.08.1972

WO 02/060867 A 08.08.2002

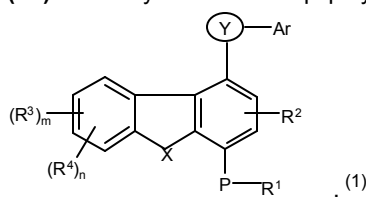
US 4 222 944 A 16.09.1980

WO 94/08995 A 28.04.1994

WO 98/09934 A 12.03.1998

WO 04/37805 A 06.05.2004

(57) 1. Сполука загальної формули (I):



де

$R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути однаковими чи різними і незалежно вибраними у кожному окремому випадку з груп: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщена чи незаміщена гетероциклічна група, заміщений чи незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений чи незаміщений

гетероарилалкіл, нітро, -ОН, ціано, форміл, ацетил, галоген, захисні групи,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-R^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ , або де два  $R^3$  замісники, що знаходяться в положенні орто відносно один одного, можливо утворюють насичене чи ненасичене 3-7-членне кільце, що можливо включає до двох гетероатомів, однакових чи різних, вибраних з O,  $NR^a$  або S; де  $R^4$  являє собою  $-NR^5R^6$ , де  $R^5$  і  $R^6$  можуть бути однаковими чи різними і незалежно вибрані з груп: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце, заміщений чи незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, нітро, -ОН, ціано, галоген,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)-R^a$ ,  $-C(=NR^a)-R^aR^a$ ,  $-C(=S)-NR^aR^a$ ,  $-C(=S)-R^a$ ,  $-N=C(R^aR^a)$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ , захисні групи, або де замісники  $R^5$  і  $R^6$ , можливо, утворюють насичене чи ненасичене 3-7-членне кільце, що включає, можливо, до двох гетероатомів, однакових чи різних, вибраних з O,  $NR^a$  або S;

Ar вибраний з групи: заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце і заміщене чи незаміщене гетероарильне кільце;

X вибраний із групи: O,  $S(O)_q$  і  $NR^a$ ;

Y вибраний з групи:  $-C(O)NR^7$ ,  $-NR^7S(O)_q$ ,  $-S(O)_qNR^7$  і  $-NR^7C(O)$ ;

$R^7$  вибраний з групи: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, гідроксил,  $-OR^a$ , заміщений чи незаміщений арил і заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце;

у якому P вибрано з групи, що включає O і S;

де m являє собою 0-3;

n являє собою 1-4;

(13) C2

(11) 79558

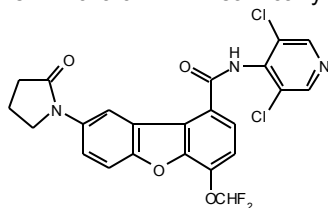
(19) UA

q являє собою 0, 1 або 2;

за умови, що  $R^4$  не є  $NH_2$ ,

де  $R^a$  незалежно вибраний із групи: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщений чи незаміщений гетероциклічне кільце, заміщений чи незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, нітро, -OH, ціано, форміл, ацетил, галоген, захисні групи,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)O-R^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-R^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$  чи  $-SR^a$ ;

а також їхні аналоги, таутомери, регіоізмери, стереоізмери, енантіомери, діастереомери, поліморфні модифікації, їх фармацевтично прийнятні солі, їх N-оксиди і фармацевтично прийнятні сольвати і фармацевтичні складки, що їх містять, і їх фармацевтично прийнятні солі, за умови, що вони не включають нижчеописану структуру:



2. Сполука за п. 1, у якій  $Ag$  являє собою можливо заміщений феніл, можливо заміщений бензил, можливо заміщений піримідин, можливо заміщений піридил, вибраний із групи: 4-піридил, 3-піридил і 2-піридил або можливо заміщений піридил-N-оксид, вибраний із групи: 4-піридил-N-оксид, 3-піридил-N-оксид і 2-піридил-N-оксид, де можливі замісники (один або більше) можуть бути як однаковими, так і різними, і вибрані незалежно з груп, що включають водень, гідроксил, галоген, ціано, нітро, карбоксил, трифторалкіл, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкоксил, заміщений чи незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений чи незаміщений алкілкарбоніл, заміщений чи незаміщений алкілкарбонілокси, заміщений чи незаміщений амін або одно- чи двозаміщений або незаміщений алкіламін.

3. Сполука за п. 1, у якій замісники в ряді: заміщений алкіл, заміщений алкоксил, заміщений алкеніл, заміщений алкініл, заміщений циклоалкіл, заміщений циклоалкілалкіл, заміщений циклоалкеніл, заміщений арилалкіл, заміщений арил, заміщене гетероциклічне кільце, заміщений гетероарилалкіл, заміщене гетероцикліалкілне кільце, заміщений амін, заміщений алкоксикарбоніл, заміщене циклічне кільце, заміщений алкілкарбоніл, заміщений алкілкарбонілокси можуть бути однаковими чи різними, причому один чи декілька замісників вибрані з груп: во-

день, гідроксил, галоген, карбоксил, ціано, нітро, оксо ( $=O$ ), тіо ( $=S$ ), заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкоксил, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений амін, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщений "заміщеним гетероциклічним кільцем" чи незаміщений гетероарилалкіл, заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце, заміщений чи незаміщений гуанідин,  $-COOR^x$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-C(S)R^x$ ,  $-C(O)NR^yR^z$ ,  $-C(O)ONR^yR^z$ ,  $-NR^xCONR^yR^z$ ,  $-N(R^x)SOR^y$ ,  $-N(R^x)SO_2R^y$ ,  $-(=N-N(R^x)R^y)$ ,  $-NR^xC(O)OR^y$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y$ ,  $-NR^xC(S)R^y$ ,  $-NR^xC(S)NR^yR^z$ ,  $-SONR^yR^z$ ,  $-SO_2NR^yR^z$ ,  $-OR^x$ ,  $-OR^xC(O)NR^yR^z$ ,  $-OR^xC(O)OR^y$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-OC(O)NR^yR^z$ ,  $-R^xNR^y(O)R^z$ ,  $-R^xOR^y$ ,  $-R^xC(O)OR^y$ ,  $-R^xC(O)NR^yR^z$ ,  $-R^xC(O)R^x$ ,  $-R^xOC(O)R^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2R^x$ ,  $-ONO_2$ , де  $R^x$ ,  $R^y$  і  $R^z$  у кожній з вищезазначених груп може являти собою атом водню, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкоксил, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений амін, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений гетероарил, гетероарилалкіл, незаміщений чи заміщений "заміщеним гетероарилалкілним кільцем", заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце.

4. Сполука за п. 1, у якій  $R^1$  являє собою незаміщений алкіл, такий як метил, або заміщений алкіл, такий як

$-CHF_2$ .

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або 4, де  $P$  являє собою  $O$ .

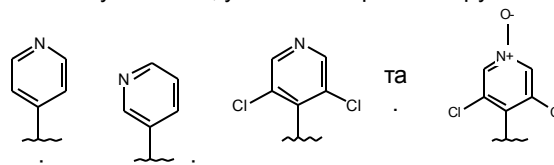
6. Сполука згідно з п. 1, у якій  $X$  вибраний з групи:  $O$ ,  $S$  і  $N-CH_3$ .

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або 6, у якій  $Y$  являє собою  $-C(O)NH$ .

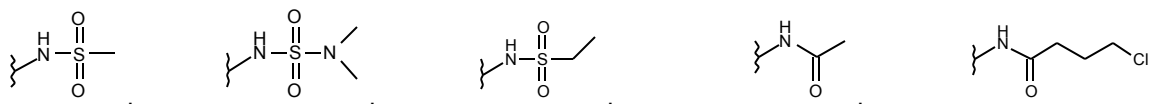
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або 7, у якій  $Ag$  вибраний з групи: заміщений чи незаміщений 4-піридил; заміщений чи незаміщений 4-піридил-N-оксид; заміщений чи незаміщений 3-піридил.

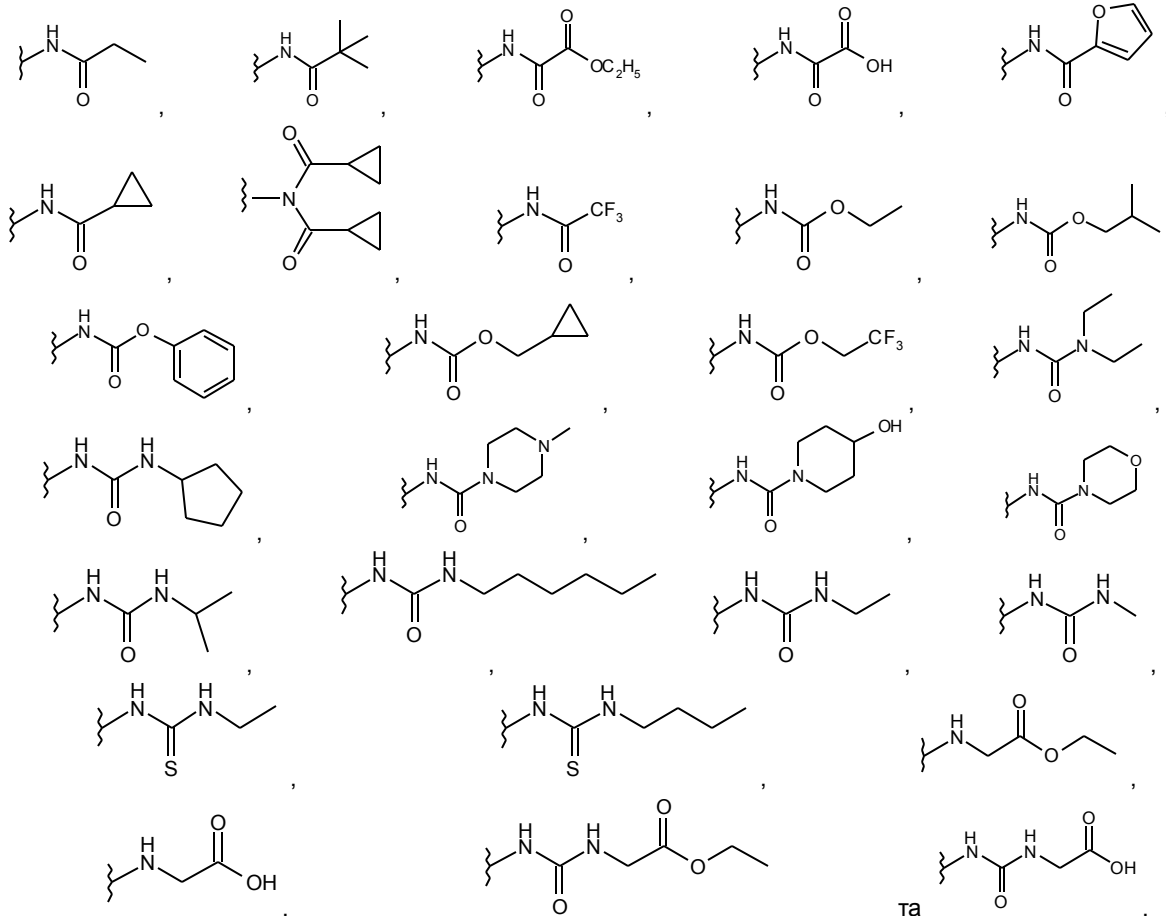
9. Сполука за п. 8, у якій вищезазначений замісник являє собою галоген, такий як хлор.

10. Сполука за п. 8, у якій  $Ag$  вибраний з групи:

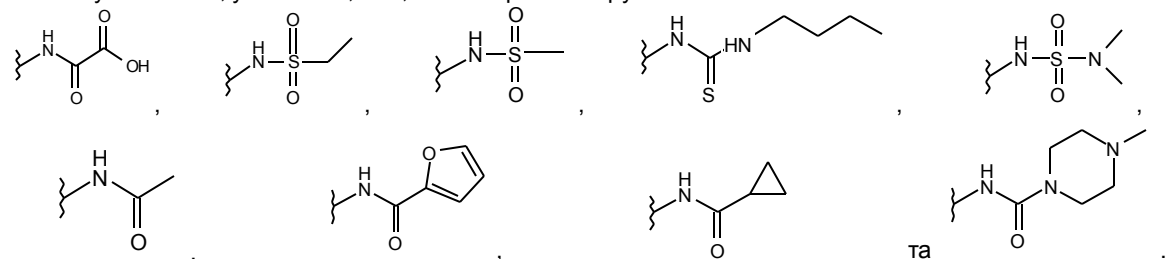


11. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або 10, у якій  $m=0$ ,  $n=1$ , а  $R^4$  вибраний з групи:





12. Сполука за п. 11, у якій  $m=0$ ,  $n=1$ , а  $R^4$  вибраний з групи:



13. Сполука за п. 1, вибрана з наступної групи: N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-метансульфонамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;  
N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(N,N-диметилсульфонамід)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;  
N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(етансульфонамід)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;  
N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;  
N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(3-хлорпропілкарбоксамід)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;  
N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-

етилкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;  
N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-бутилкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;  
N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-етоксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;  
N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-гідроксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;  
натрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-гідроксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду;  
N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(фур-2-ил-карбоксамід)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;  
N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-



карбоксамід-N-оксид або його фармацевтично прийнятна сіль;

N-(пірид-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-етокси-2-оксо-етиламинкарбоніламін)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-гідрокси-2-оксо-етиламинкарбоніламін)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-етокси-2-оксо-етиламін)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-гідрокси-2-оксо-етиламін)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-ацетамід-9H-4-карбазолкарбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-метансульфонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-етансульфонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-пропіонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;

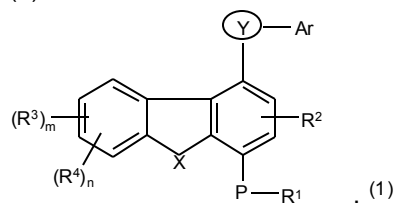
двонатрієва сіль 1N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-диформетокси-8-метансульфонамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду;

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-6-ацетамід-дibenзо[b,d]тіофен-4-карбоксамід або його фармацевтично прийнятна сіль;

натрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-диформетокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду;

натрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-диформетокси-8-фур-2-ил карбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду.

14. Спосіб одержання сполук загальної формули (1)



де:

$R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути однаковими чи різними і незалежно вибраними в кожному окремому випадку з груп: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщена чи незаміщена гетероциклічна група, заміщений чи незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, нітро, -ОН, ціано, форміл, аце-

тил, галоген, захисні групи,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-R^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ , або де два  $R^3$  замісники, що знаходяться в положенні орто відносно один одного, можливо, утворюють насичене чи ненасичене 3-7-членне кільце, що включає, можливо, до двох гетероатомів, однакових чи різних, вибраних з O,  $NR^a$  чи S; де  $R^4$  являє собою  $-NR^5R^6$ , де  $R^5$  і  $R^6$  можуть бути однаковими чи різними і незалежно вибрані з груп: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце, заміщений чи незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, нітро, -ОН, ціано, галоген,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)-R^a$ ,  $-C(=NR^a)-R^aR^a$ ,  $-C(=S)-NR^aR^a$ ,  $-C(=S)-R^a$ ,  $-N=C(R^aR^a)$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ , захисні групи, або де замісники  $R^5$  і  $R^6$ , можливо, утворюють насичене чи ненасичене 3-7-членне кільце, що включає, можливо, до двох гетероатомів, однакових чи різних, вибраних з O,  $NR^a$  або S;

Ar вибраний з групи: заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце і заміщене чи незаміщене гетероарильне кільце;

X вибраний з групи: O,  $S(O)_q$  і  $NR^a$ ;

Y вибраний з групи:  $-C(O)NR^7$ ,  $-NR^7S(O)_q$ ,  $-S(O)_qNR^7$  і  $-NR^7C(O)$ ;

$R^7$  вибраний із групи: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, гідроксил,  $-OR^a$ , заміщений чи незаміщений арил і заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце;

у якому P вибраний з групи, що включає O і S;

де m являє собою 0-3;

n являє собою 1-4;

q являє собою 0, 1 або 2;

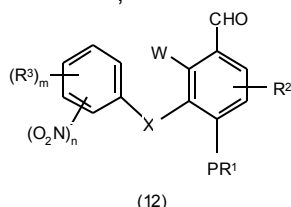
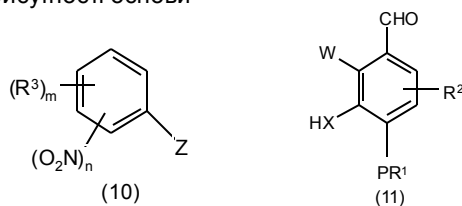
за умови, що  $R^4$  не є  $NH_2$ ;

де  $R^5$  являє собою водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце, заміщений чи незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, нітро, -ОН, ціано, форміл, ацетил, галоген, захисні групи,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-R^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$  або  $-SR^a$ ;

а також їхні аналоги, таутомери, регіоізомери, стереоізомери, енантіомери, діастереомери, поліморфні модифікації, їхні фармацевтично прийнятні солі, їхні N-оксиди і фармацевтично прийнятні солі, що містять їх та їхні фармацевтично прийнятні солі, що включає будь-яку з приведених нижче послідовностей операцій:

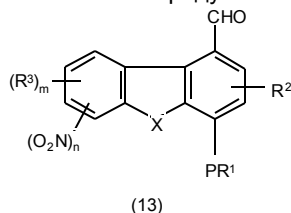
послідовність A:

а) приведення у взаємодію сполуки загальної формули (10) із сполукою загальної формули (11) у присутності основи

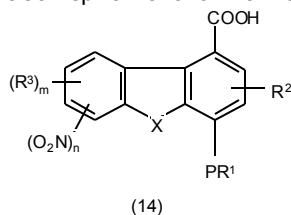


де Z являє собою галоген, W являє собою галоген; в результаті утворюється напівпродукт загальної формули (12);

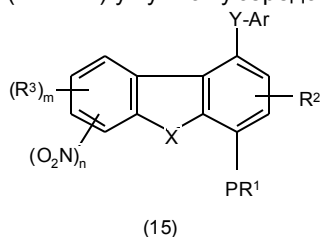
б) перетворення напівпродукту загальної формули (12) із застосуванням реагенту, вибраного з групи: ацетат паладію в ДМФ чи крижаній оцтовій кислоті, нікелевий каталізатор у піридині чи ДМФ, або тетрааксифенілфосфін паладію в ДМФ у трициклічний напівпродукт загальної формули (13):



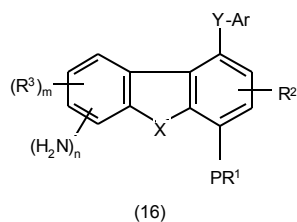
с) окислювання трициклічного напівпродукту загальної формули (13) до напівпродукту загальної формули (14) через взаємодію з хлоритом натрію або перманганатом калію



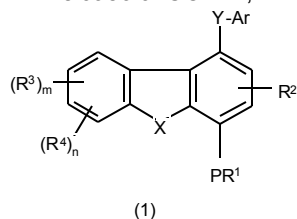
д) перетворення напівпродукту загальної формули (14) у напівпродукт загальної формули (15), де Y являє собою  $-\text{CONR}^7$ , через взаємодію активованого напівпродукту карбонової кислоти, вибраного з групи: кислий галід, змішаний ангідрид або активний складний ефір загальної формули (14) з можливо заміщеним арил- або гетероариламіном ( $\text{ArNHR}^7$ ) у лужному середовищі



е) відновлення напівпродукту загальної формули (15) до напівпродукту загальної формули (16);

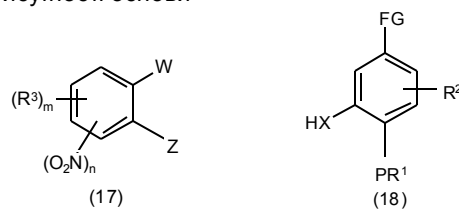


ф) перетворення напівпродукту загальної формули (16) у бажану сполуку загальної формули (1), де Y являє собою  $-\text{CONR}^7$ ,  $\text{R}^4$  являє собою  $-\text{NR}^5\text{R}^6$

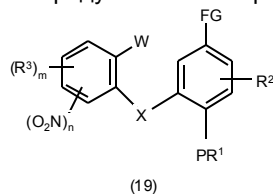


г) можливе перетворення сполук загальної формули (1) у відповідні солі і/або N-оксиди; послідовність Б:

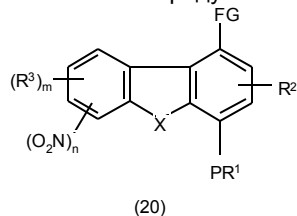
а) приведення у взаємодію сполуки загальної формули (17) із сполукою загальної формули (18) у присутності основи



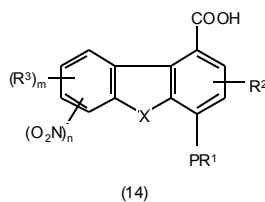
де Z являє собою галоген, W являє собою галоген, FG вибраний із групи: CHO,  $\text{COCH}_3$ , CN,  $\text{COOR}^a$ , у лужному середовищі; в результаті утвориться напівпродукт загальної формули (19)



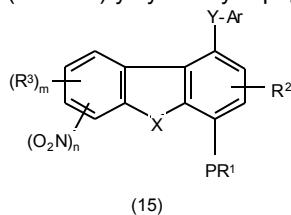
б) перетворення напівпродукту загальної формули (19) із застосуванням реагенту, вибраного з групи: ацетат паладію в ДМФ або крижаній оцтовій кислоті, нікелевий каталізатор у піридині чи ДМФ, або тетрааксифенілфосфін паладію в ДМФ у трициклічний напівпродукт загальної формули (20)



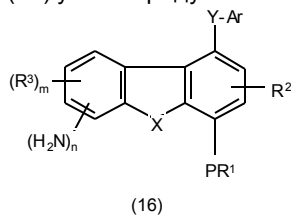
с) окислювання трициклічних напівпродуктів загальної формули (20), якщо FG являє собою CHO чи  $\text{COCH}_3$ , або гідроліз, якщо FG являє собою CN чи  $\text{COOR}^a$ , у напівпродукт загальної формули (14)



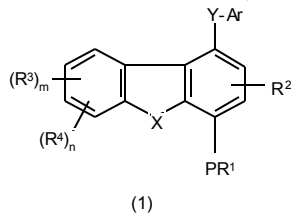
d) перетворення напівпродукту загальної формули (14) у напівпродукт загальної формули (15), де Y являє собою  $-\text{CONR}^7$ , через взаємодію активованого напівпродукту карбонової кислоти, вибраного з групи: кислий галід, змішаний ангідрид або активний складний ефір загальної формули (14) з можливо заміщеним арил- чи гетероариламіном ( $\text{ArNHR}^7$ ) у лужному середовищі



e) відновлення напівпродукту загальної формули (15) у напівпродукт загальної формули (16)

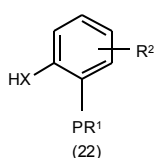
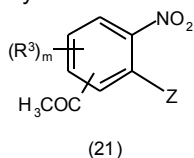


f) перетворення напівпродукту загальної формули (16) у бажану сполуку загальної формули (1), де Y являє собою  $-\text{CONR}^7$ ,  $\text{R}^4$  являє собою  $-\text{NR}^5\text{R}^6$

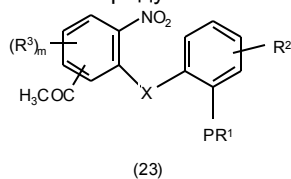


g) можливо перетворення сполучень загальної формули (1) у відповідні солі і/або N-оксиди; послідовність В:

а) приведення у взаємодію сполуки загальної формули (21) із сполукою загальної формули (22) у присутності основи

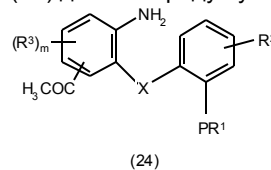


де Z являє собою галоген, в результаті утворюється напівпродукт загальної формули (23)

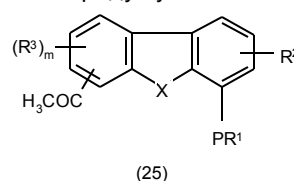


б) відновлення напівпродукту загальної формули

(23) до напівпродукту загальної формули (24)



с) циклування напівпродукту загальної формули (24) реакцією діазосполучення з наступним зв'язуванням із застосуванням реагенту, вибраного з групи: оксид міді в 0,1 N сірчаній кислоті і мідь у ДМСО, з утворенням в результаті трициклічного напівпродукту загальної формули (25)



d) перетворення ацетильної групи трициклічного напівпродукту загальної формули (25) в ацетамідну групу.

15. Спосіб лікування запальних захворювань і імунних порушень або захворювань центральної нервової системи, або інсулінозмішних форм діабету, або зменшення запалення в ураженому органі чи тканині у суб'єктів, що потребують даної терапії, який полягає у введенні в організм названого суб'єкта, або доставці в названий орган чи тканини, терапевтично ефективною кількістю сполуки за пп. 1-12 або 13.

16. Спосіб лікування за п. 15, де згадані запальні захворювання та імунні порушення вибрані з групи: запальні захворювання, розлади і стани, які характеризуються або асоційовані з небажаною запальною імунною реакцією, і всі хвороби і стани, що викликані надлишковою секрецією  $\text{TNF-}\alpha$  і PDE4 або асоційовані з нею.

17. Спосіб лікування за п. 15, де згадані запальні захворювання та імунні порушення вибрані з групи: астма, бронхіальна астма, хронічне обструктивне легеневе захворювання, алергійний риніт, еозинофільна гранульома, нефрит, ревматоїдний артрит, кістозний фіброз, хронічний бронхіт, розсіяний склероз, хвороба Крона, псоріаз, кропив'яна лихоманка, весняний кон'юнктивіт у дорослих, синдром респіраторного захворювання, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит, запалення судинної оболонки очного яблука (uveїт), алергійний кон'юнктивіт, запальні захворювання кишечника, виразковий коліт, екзема, атопічний дерматит і хронічне запалення, або названий запальний стан являє собою алергійний запальний стан, або запальний стан, вибраний з групи: бронхіальна астма, нефрит і алергійний риніт.

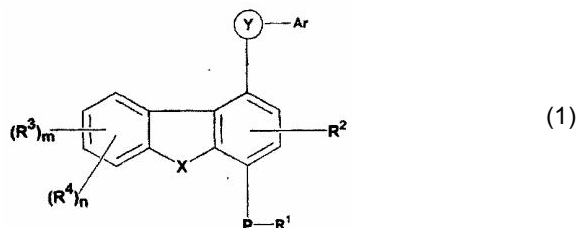
18. Спосіб за п. 17, де названі запальні стани та імунні порушення вибрані з групи: запальні стани та імунні розлади легень, суглобів, очей, кишечника, шкіри і серця.

19. Спосіб за п. 15, де названі захворювання центральної нервової системи вибрані з групи: депресія, амнезія, слабоумство, хвороба Альцгеймера, серцева недостатність, шок і цереброваскулярне захворювання.

Дана заявка є заявою з пріоритетом [на підставі Індійської попередньої патентної заявки 363/MUM/2003, що подана 11 квітня 2003 року і Попередньої патентної заявки США 60/519,967, що подана 13 листопада 2003 року]. Обидві пріоритетні заявки включені в дану заяву у всій повноті через посилання.

Даний винахід відноситься до нових гетероциклічних сполук, їхніх аналогів, таутомерів, регіоізомерів, стереомерів, енантіомерів, діастереомерів, поліморфних форм, фармацевтично прийнятних солей і фармацевтичних складів, що їх містять. Даний винахід відноситься, зокрема, до нових інгібіторів фосфодіестерази типу 4 (PDE4) формули (1), їх аналогів, таутомерів, регіоізомерів, стереомерів, енантіомерів, діастереомерів, поліморфних форм, фармацевтично прийнятних солей і фармацевтичних складів, що їх містять.

Таким чином, винахід відноситься до сполук формули (1)



де  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути однаковими або різними і незалежно обрані в кожному окремому випадку з груп: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщений чи незаміщений гетероциклічна група, заміщений чи незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, нітро, -OH, ціано, форміл, ацетил, галоген, захисні групи,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-R^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  або де два  $R^3$  замісника, що знаходяться в положенні орто відносно один одного, можливо, утворюють насичене чи ненасичене 3-7-членне кільце, що включає, можливо, до двох гетероатомів, однакових чи різних, обраних з O,  $NR^a$  чи S.

де  $R^4$  являє собою  $-NR^5R^6$ ; де  $R^5$  і  $R^6$  можуть бути однаковими чи різними і незалежно обрані з груп: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщений чи незаміщений гетероциклічне кільце, заміщений чи незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, нітро, -OH, ціано, форміл, ацетил, галоген, захисні групи,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ , а також їхні аналоги, таутомери, регіоізомери, стереоізомери, енантіомери, діастереомери, поліморфні форми, фармацевтично прийнятні солі, їхні N-оксиди, їхні фармацевтично прийнятні сольвати та фармацевтичні складі, що містять їх або їх фармацевтично прийнятні солі.

гетероарилалкіл, нітро, -OH, ціано, галоген,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)-R^a$ ,  $-C(=NR^a)-R^aR^a$ ,  $-C(=S)-NR^aR^a$ ,  $-C(=S)-R^a$ ,  $-N=C(R^aR^a)$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ , захисні групи, або де замісники  $R^5$  і  $R^6$  можливо, утворюють насичене чи ненасичене 3-7-членне кільце, що включає, можливо, до двох гетероатомів, однакових чи різних, обраних з O,  $NR^a$  або S;

Ar обраний з групи: заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероциклічне кільце і заміщений чи незаміщений гетероарилічне кільце;

Ar переважно обраний з групи: можливо заміщений феніл, можливо заміщений бензил, можливо заміщений піримідий, можливо заміщений піридин, обраний з: 4-піридил, 3-піридил і 2-піридил або можливо заміщений піридил-N-оксид, обраний з: 4-тридил-N-оксид, 3-піридил-N-оксид і 2-піридил-N-оксид, де можливі замісники можуть бути однаковими чи різними та обрані незалежно з груп, що включають і водень, гідроксил, галоген, ціано, нітро, карбоксил, трифторалкіл, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкоксил, заміщений чи незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений чи незаміщений алкілкарбоніл, заміщений чи незаміщений алкілкарбонілокси, заміщений чи незаміщений аміно чи моно- чи дво-заміщений чи незаміщений алкіламін;

X обрано з групи: O,  $S(O)_q$  і  $NR^a$ ;

Y обрано із групи:  $-C(O)NR^7$ ,  $-NR^7S(O)_q$ ,  $-S(O)_qNR^7$  і  $-NR^7C(O)$ ;

$R^7$  обрано з групи: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, гідроксил,  $-OR^a$ , заміщений чи незаміщений арил і заміщений чи незаміщений гетероциклічне кільце;

у якому P обрано з групи, що включає O і S;

де m являє собою 0-3;

n являє собою 1-4;

q являє собою 0, 1 або 2;

за умови, що  $R^4$  не є  $NH_2$

де  $R^a$  незалежно обраний з групи: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщений чи незаміщений гетероциклічне кільце, заміщений чи незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, -OH, ціано, форміл, ацетил, галоген, захисні групи,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ , а також їхні аналоги, таутомери, регіоізомери, стереоізомери, енантіомери, діастереомери, поліморфні форми, фармацевтично прийнятні солі, їхні N-оксиди, їхні фармацевтично прийнятні сольвати та фармацевтичні складі, що містять їх або їх фармацевтично прийнятні солі.

Даний винахід відноситься також до способу одержання вищезгаданих нових гетероциклічних сполук формули (1).



Сполуки загальної формули (1), зокрема, знижують або інгібують вироблення TNF- $\alpha$ , оскільки є інгібіторами PDE4, внаслідок чого корисні при лікуванні різних алергійних і запальних порушень, включаючи астму, хронічний бронхіт, atopічний дерматит, кропив'яну лихоманку, алергійний риніт, алергійний кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт, еозинофілну гранулему, псоріаз, ревматоїдний артрит, септичний шок, виразковий коліт, хворобу Крона, реперфузне ураження міокарда і реперфузне ураження мозку, хронічний гломерулонефрит, ендотоксичний шок і синдром дихальної недостатності у дорослих. Сполуки, згідно із даним винаходом, зокрема, корисні при лікуванні астми чи хронічного обструктивного легеневого захворювання (COPD).

Запалення дихальних шляхів виникає при деяких серйозних легневих захворюваннях, таких як астма і хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD). Серед причин, що призводять до обструкції дихальних шляхів, набряк стінок дихальних шляхів, інфільтрація клітин запального осередку до легеню, вироблення різних медіаторів запалення і підвищене виділення слизу. Дихальні шляхи хворих астмою інфільтровані запальними лейкоцитами, серед яких переважають еозинофіли. Сила астматичних реакцій прямо залежить від кількості присутніх у легенях еозинофілів.

Виявлено, що в легенях пацієнтів, хворих астмою, значно підвищується кількість еозинофілів; у той час як у легенях здорової людини їх зовсім небагато. Еозинофіли сприяють лізису або активації клітин і руйнують тканини. Активовані еозинофіли виробляють запальні цитокіни, такі як IL-1, IL-3, TNF- $\alpha$  і медіатори запалення, такі як PAF, LTD4 і відповідні сполучення кисню, що можуть викликати набряки і бронхостеноз. Відомо, що в патогенезі ряду аутоімунних і запальних захворювань бере участь фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ). Отже, вплинувши на вироблення сигнальних цитокінів чи шляхів біосинтезу, пов'язаних з цими білками, можна забезпечити додатковий терапевтичний ефект при лікуванні таких хворобливих станів. Переконавши, що вироблення TNF- $\alpha$  у протизапальних клітинах знижується при підвищенні внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозин 3'5'-монофосфату (cAMP). Цей вторинний месенджер (посередник у передачі сигналів) регулюється ферментами сімейства фосфодіестерази (PDE). Ферменти фосфодіестерази відіграють істотну роль у роботі клітинних сигнальних механізмів через гідроліз cAMP і cGMP у неактивні 5' форми. Таким чином, інгібування ферментів PDE проявляється в зниженні рівня cAMP і/або cGMP і змінює внутрішньоклітинну реакцію (внутрішньоклітинну відповідь) на позаклітинні сигнали, за допомогою впливу на процеси, у яких медіаторами є циклічні нуклеотиди. Оскільки вважається, що еозинофіли являють собою основну прозапальну мішень при астмі, виявлення експресії сімейства генів PDE4 у еозинофілах призвело до вибору PDE4 у якості потенційної терапевтичної мішені при лікуванні астми [Rogers, D.F. Giembycz, M.A., Trends Pharmacol. Sci., 19, 160-164(1998); Barnes, P.J., Trends Pharmacol. Sci., 19, 415-423 (1998) включено у всій повноті через посилання].

Фосфодіестерази циклічних нуклеотидів ссавців (PDEs) підрозділяються на десять сімейств за послідовностями амінокислот і/або послідовностями ДНК, специфіці субстрату і чутливості до впливу фармакологічних агентів. [Soderling, S.H., Bayuga, S.J., and Beavo, J.A., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 96,7071-7076 (1999), Fujishige, K. Kotera, J., Michibata, H., Yuasa, K., Takebayashi, Si, Okamura, K. and Omoi, K., J. Biol. Chem., 274, 18438-18445 (1999) включено у всій повноті через посилання]. Багато типів кліток експресують більш ніж один тип PDE, причому розподіл ізоферментів від клітини до клітини значно варіює. Тому розробка високо-селективних інгібіторів ізоферментів PDE надає унікальну можливість для вибіркового впливу на різні патофізіологічні процеси.

Фосфодіестераза типу 4 (PDE4) являє собою фермент, що регулює активність клітин, які приводять до запалення легень. PDE4, cAMP-специфічний і Ca<sup>2+</sup>-незалежний фермент, є ключовим ізоферментом в процесі гідролізу cAMP в мастоцитах, базофілах, еозинофілах, моноцитах і лімфоцитах. Зв'язок між збільшенням кількості cAMP в клітках осередка запалення і розслабленням і ладної мускулатури дихальних шляхів і інгібуванням вироблення медіатора привело до виникнення загальної зацікавленості в розробці інгібіторів PDE4. [TrophyT.J., Am J. Respir. Crit. Care Med., 157, 351-370 (1998) включено у всій повноті через посилання] Вважається, що розвиток або ускладнення деяких небажаних фізіологічних станів, а саме ряду захворювань, включаючи остеоартрит і інші артритні стани, септичний шок, синдром респіраторного захворювання і хвороби, пов'язані з резорбцією кістки є наслідком надлишкової чи нерегульованої продукції TNF- $\alpha$ ; оскільки TNF- $\alpha$  також відіграє певну роль у виникненні і прогресуванні аутоімунних захворювань, інгібітори PDE4 можуть знайти застосування у якості терапевтичних агентів при ревматоїдному артриті, розсіяному склерозі і хворобі Крона. [Nature Medicine, 1, 211-214 (1995) and ibid., 244-248, включено у всій повноті через посилання].

Сильний інтерес до препаратів, що здатні до селективного інгібування PDE4, виник з кількох причин. Розподіл PDE4 у тканинах дозволяє припустити, що на патології, пов'язані з центральною нервовою та імунною системою, можна впливати за допомогою селективних інгібіторів PDE4. Крім того, підвищення внутрішньоклітинної концентрації cAMP, очевидного біохімічного наслідку інгібування PDE4, добре відомо для імунокомпетентних клітин, де воно служить сигналом деактивації.

Нещодавно сімейство PDE4 розширилося за рахунок появи чотирьох підтипів - від PDE4A до PDE4D, кожний з них кодується окремим геном (British Journal of Pharmacology, 1999; v.128; p.1393-1398, включено у всій повноті через посилання).

Показано, що підвищення рівня cAMP в таких клітинах виявляється в придушенні клітинної активації, що у свою чергу інгібує продукцію і виділення прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ . Оскільки вважають, що еозинофіли являють собою найважливішу протизапальну мішень при астмі, ідентифікація експресії сімейства генів PDE4 у

еозинофілах, виявила PDE4 як потенційну терапевтичну мішень при лікуванні астми.

Застосування деяких інгібіторів PDE4, на жаль, обмежено через ряд небажаних побічних ефектів, таких як нудота і блювота (через вплив PDE4 на центральну нервову систему) і підвищення шлункової кислотної секреції через вплив PDE4 на париетальні клітини кишечника. [Barnette, M.S., Grous, M., Cieslinsky, L.B., Burman, M., Christensen, S.B., Trophy, T. J., J. Pharmacol Exp. Ther., 273,1396-1402 (1995)], включено у всій повноті через посилання. Один з перших препаратів - інгібіторів PDE4, Rolipram™, був знятий із клінічних випробувань через виникнення ряду неприйнятних важких побічних ефектів. [Zeller E. et. al., Pharmacopsychiatr, 17, 188-190 (1984)], включено у всій повноті через посилання.

Причина виникнення важких побічних ефектів при використанні деяких інгібіторів PDE4 у ході клінічних іспитів на людському організмі з'ясувалася недавно.

Існує два сайти зв'язування PDE4 ссавців, у яких молекули інгібітору можуть утворювати зв'язок. Крім того, PDE4 існує в двох різних формах, що представляють різні конформації. Їх визначають як сайт зв'язування PDE4H високої спорідненості до Rolipram і сайт зв'язування PDE4L низької спорідненості до Rolipram [Jacobitz, S., McLaughlin, M.M., Livi, G.P., Burman, M., Trophy, T.J., Mol. Pharmacol., 50, 891-899 (1996)], включено у всій повноті через посилання. Показано, що деякі небажані побічні ефекти (нудота і шлункова кислотна секреція) пов'язані з PDF-4H-інгібуванням, у той час як деякий сприятливий ефект асоціювали з PDE-4L інгібуванням. Було виявлено, що рекомбінантна PDE-4 людини існує в чотирьох ізоформах A, B, C і D [Muller, T., Engels, P., Fozard, J.R., Trends Pharmacol Sci., 17, 294-298 (1996)], включено у всій повноті через посилання. Відповідно виявлено, що сполуки, які виявляють велику селективність у відношенні ізоферменту PDh-4D, викликають менше побічних ефектів, ніж Rolipram [Hughes, B. et.al., Br J Pharmacol, 1996, 118, 1183-1191], включено у всій повноті через посилання. Тому селективні інгібітори ізоферментів PDE-4 можуть мати терапевтичний ефект при лікуванні запальних захворювань, таких як астма та інші респіраторні захворювання.

Незважаючи на те, що по всьому світу працює кілька груп дослідників, що займаються пошуком високоселективних інгібіторів ізоферментів PDE-4, дотепер їм вдалося домогтися лише обмеженого успіху. Інгібіручий вплив на PDE-4 проявляють багаті сполуки.

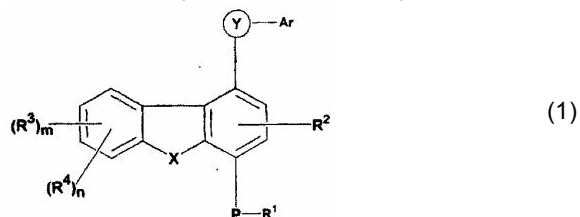
Сполуки "Ariflo" від SmithKline Beecham формули A, Roflumilast від Byk Gulden формули D і Bay-19-8004 від Bayer формули E знаходяться на просунутих етапах клінічних іспитів на людському організмі. Інші сполуки, що виявили виражену PDE-4 інгібіруючу дію, включають: CDP-840 від Celltech формули B,D-4418 від Schering Plough

формули C, 5CP-220,629 від Pfizer формули F, PD-168787 від Parke Davis формули G і Filaminast від Wyeth формули H. Однак, нещодавно через проблеми, що пов'язані з ефективністю і побічними ефектами, Ariflo, CDP-840 і Bay-19-8004 в якос-

ті засобів лікування астми були зняті з клінічних іспитів. Інші сполуки C і F у даний час проходять першу фазу клінічних іспитів.

По ходу дослідження, метою якого було дослідження нових антиастматичних сполук, що мають потенціальну PDE4 інгібіруючу активність, ми зареєстрували [заявку на патент WTO під No 922/MUM/2002 від 23 жовтня 2002 року і заявку No PCT/IB03/04442 від 4 жовтня 2003 року], включені тут у всій повноті через посилання, на нові серії трициклічних сполук, застосовних при лікуванні порушень запальної чи алергійної природи.

Відповідно, даний винахід пропонує нові гетероциклічні сполуки загальної формули



де

$R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  можуть бути однаковими чи різними і незалежно обрані в кожному окремому випадку з груп: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщений чи незаміщений гетероциклічний алкіл, заміщений чи незаміщений гетероциклічний алкеніл, заміщений чи незаміщений гетероциклічний алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщений чи незаміщений гетероциклічний кільце, заміщений чи незаміщений гетероциклічний алкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, нітро, -OH, циано, форміл, ацетил, галоген, захисні групи,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-R^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$  або де два  $R^3$  замісника, що знаходяться в положенні орто відносно один одного, можливо, утворюють насичене чи ненасичене 3-7-членне кільце, що включає, можливо, до двох гетероатомів, однакових чи різних, обраних з O,  $NR^a$  або S;

де  $R^4$  являє собою  $-N R^5 R^6$ ; де  $R^5$  і  $R^6$  можуть бути однаковими чи різними і незалежно обрані з груп: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщений чи незаміщений гетероциклічний кільце, заміщений чи незаміщений гетероциклічний алкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, нітро, -OH, циано, галоген,  $-C(O)-R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^a$ ,  $-S(O)_q-R^a$ ,  $-S(O)_q-NR^aR^a$ ,  $-C(=NR^a)-R^a$ ,  $-C(=NR^a)-R^2R^a$ ,  $-C(=S)-NR^aR^a$ ,  $-C(=S)-R^a$ ,  $-N=C(R^2R^a)$ ,  $-NR^2R^a$ ,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ , захисні групи, або де заступники  $R^5$  і  $R^6$  можливо, утворюють насичене чи ненасичене 3-7-членне кільце, що включає, можливо, до двох гетероатомів, однакових чи різних, обраних з O,  $NR^a$  чи S;

Ar обраний з групи: заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероциклічний кільце і замі-

щене чи незаміщене гетероарильне кільце;

Ag переважно обраний з групи: можливо заміщений феніл, можливо заміщений бензил, можливо заміщений піримідин, можливо заміщений піридил, обраний з: 4-піридил, 3-піридил і 2-піридил або можливо заміщений піридил-N-оксид, обраний з 4-піридил-N-оксид, 3-піридил-N-оксид і 2-піридил-N-оксид, де можливі замісники можуть бути однаковими або різними й обрані незалежно з груп, що включають водень, гідроксил, галоген, циано, нітро, карбоксил, трифторалкіл, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкоксил, заміщений чи незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений чи незаміщений алкілкарбоніл, заміщений чи незаміщений алкіл карбоніл окси, заміщений чи незаміщений аміно чи моно- чи дво-заміщений чи незаміщений алкіламін;

X обраний із групи: O, S(O)<sub>q</sub> і NR<sup>a</sup>;

Y обраний із групи: -C(O)NR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>S(O)<sub>q</sub>, -S(O)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup> і -NR<sup>7</sup>C(O);

R обраний з групи: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, гідроксил, -OR<sup>a</sup>, заміщений чи незаміщений арил і заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце,

у якому R обраний із групи, що включає O і S;

де m являє собою 0-3;

n являє собою 1-4;

q являє собою 0, 1 або 2;

за умови, що R<sup>4</sup> не є NH<sub>2</sub>

де R<sup>a</sup> незалежно обраний з групи: водень, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце, заміщений чи незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений чи незаміщений гетероарилалкіл, -OH, циано, форміл, ацетил, галоген, захисні групи, -C(O)-R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>;

а також їхні аналоги, таутомери, регіоізмери, стереоізмери, енантіомери, діастереомери, поліморфні форми, фармацевтично прийнятні солі, їхні N-оксиди, їхні фармацевтично прийнятні сольвати і фармацевтичні складки, що містять їх або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Даний винахід відноситься також до способу одержання вищезгаданих нових гетероциклічних сполук формули (1). Сполуки загальної формули (1) зокрема знижують або інгібують вироблення TNF-α, оскільки є інгібіторами PDE4, внаслідок чого можуть застосовуватися при лікуванні різних алергійних і запальних порушень, включаючи астму, хронічний бронхіт, atopічний дерматит, кропив'яну лихоманку, алергійний риніт, алергійний кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт, еозинофілну гранулему, псоріаз, ревматоїдний артрит, септичний шок, виразковий коліт, хворобу Крона, реперфузне ураження міокарда і реперфузне ураження мозку, хронічний гломерулонефрит, ендотоксичний шок і синдром дихальної недостатності у дорослих. Сполуки згідно із дійсним винаходом, зокрема, корисні при лікуванні астми або хронічного

обструктивного легеневого захворювання (COPD).

Далі перевага віддається сполукам, у яких замісники в ряді: заміщений алкіл, заміщений алкоксил, заміщений алкеніл, заміщений алкініл, заміщений циклоалкіл, заміщений циклоалкілалкіл, заміщений циклоалкеніл, заміщений арилалкіл, заміщений арил, заміщене гетероциклічне кільце, заміщене гетероарильне кільце, заміщений гетероарилалкіл, заміщене гетероцикліалкілне кільце, заміщений амін, заміщений алкоксикарбоніл, заміщене циклічне кільце, заміщений алкілкарбоніл, заміщений алкілкарбонілокси можуть бути однаковими чи різними, причому один чи декілька замісників обрані з наступних груп, водень, гідроксил, галоген, карбоксил, циано, нітро, оксо (-O), тио (=S), заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкоксил, заміщений чи незаміщений алкені, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений амін, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщений «заміщеним гетероциклічним кільцем» чи незаміщений гетероарилалкіл, заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце, заміщений чи незаміщений гуанідин, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>x</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>x</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>COR<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, -ONO<sub>2</sub>, де R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> і R<sup>z</sup> у кожній з вищезгаданих груп може являти собою атом водню, заміщений чи незаміщений алкіл, заміщений чи незаміщений алкоксил, заміщений чи незаміщений алкеніл, заміщений чи незаміщений алкініл, заміщений чи незаміщений арил, заміщений чи незаміщений арилалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкіл, заміщений чи незаміщений циклоалкеніл, заміщений чи незаміщений амін, заміщений чи незаміщений гетероарил, заміщений «заміщеним гетероциклічним кільцем» чи незаміщений гетероарилалкіл, заміщене чи незаміщене гетероциклічне кільце.

Далі бажано надати перевагу сполученню, де R<sup>1</sup> являє собою незаміщений алкіл.

Далі бажано надати перевагу сполученню, де R<sup>1</sup> являє собою метил.

Далі бажано надати перевагу сполученню, де R<sup>1</sup> являє собою заміщений алкіл.

Далі бажано надати перевагу сполученню, де R<sup>1</sup> являє собою -CHF<sub>2</sub>.

Далі бажано надати перевагу сполученню, де R являє собою O.

Далі бажано надати перевагу сполученню, де X являє собою O, N-CH<sub>3</sub>, S.

Далі бажано надати перевагу сполученню, де Y являє собою -C(O)NH.

Далі бажано надати перевагу сполученню, де Ag обрано з групи: заміщений чи незаміщений 4-піридил; заміщений чи незаміщений 4-піридил-N-оксид; заміщений чи незаміщений 3-піридил.

Далі бажано надати перевагу сполученню, де зазначений замісник Ag являє собою галоген.

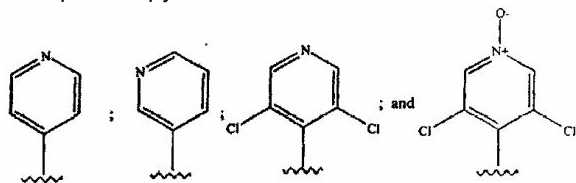
23

79558

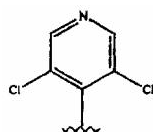
24

Далі бажано надати перевагу сполученню, де зазначений замісник Ag являє собою хлор.

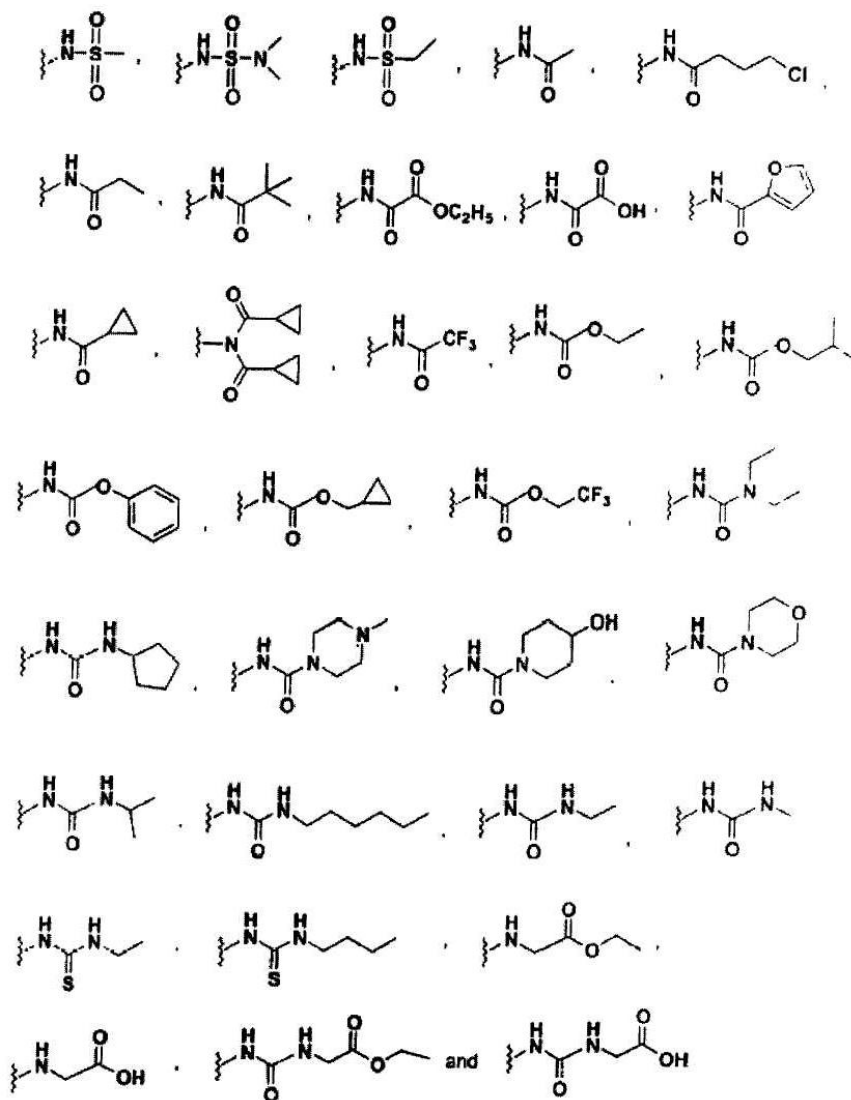
Далі бажано надати перевагу сполученню, де Ag обрано з групи:



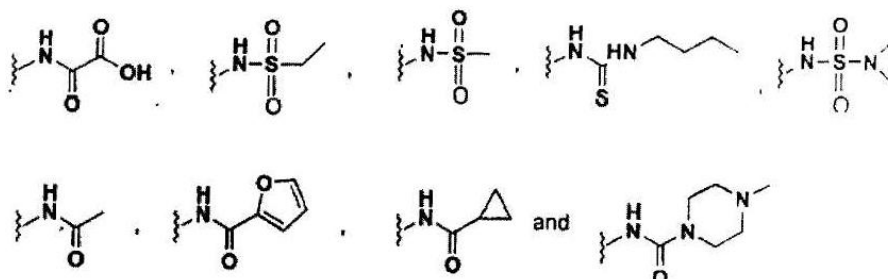
Далі бажано надати перевагу сполученню, де Ag являє собою



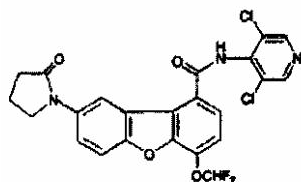
Далі бажано надати перевагу сполученню, де  $m=0$ ,  $n=1$  і  $R^4$  обраний з групи



Далі бажано надати перевагу сполученню, де  $m=0$ ,  $n=1$  і  $R^4$  обраний з групи



Даний винахід особливо виключає наступне сполучення



Термін «алкіл» відноситься к вуглеводневим радикалам, що містять прямий чи розгалужений вуглеводневий ланцюг, який складається винятково з атомів вуглецю і водню, повністю насиченим; що містить від одного до восьми атомів вуглецю, зв'язаним з рештою молекули простим зв'язком. Приклади: метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил (ізо-пропіл), н-бутил, н-пентил, 1,1-діметилетил (t-бутил), і т. п. Термін «алкеніл» відноситься до аліфатичних вуглеводневих груп, що містять подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок; вуглецевий ланцюг може бути прямим чи розгалуженим, або мати відгалуження, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю. Приклади: етени, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізопропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл і т.п.

Термін «алкініл» відноситься до вуглеводневих радикалів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить принаймні один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, з кількістю атомів вуглецю від 2 до 12 (радикали з кількістю атомів вуглецю від 2 до 10 у даному випадку будуть переважні). Приклади: етиніл, пропініл, бутиніл і т.п.

Термін «алкоксил» позначає описану вище алкілну групу, що приєднується до решти молекули через кисневий зв'язок. Репрезентативні приклади подібних груп:  $-OCH_3$ ,  $-OC_2H_5$  і т.п.

Термін «алкілкарбоніл» позначає описану вище алкілну групу, приєднану до решти молекули через карбонільний зв'язок. Репрезентативні приклади подібних груп:  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)C_2H_5$  і т.п.

Термін «алкоксикарбоніл» позначає описану вище алкоксильну групу, приєднай) до решти молекули через карбонільний зв'язок. Репрезентативні приклади подібних груп:  $-C(O)-OCH_3$ ,  $-C(O)-OC_2H_5$  і т.п.

Термін «алкілкарбонілокси» позначає описану вище алкілкарбонільну групу, приєднану до решти молекули через кисневий зв'язок. Репрезентативні приклади подібних груп:  $O-C(O)CH_3$ ,  $O-C(O)C_2H_5$  і т.п.

Термін «алкіламіно» позначає описану вище алкілну групу, приєднану до решти молекули через аміний зв'язок. Репрезентативні приклади подібних груп:  $-NH_2CH_3$ ,  $-NH(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)_3$  і т.п.

Термін «циклоалкіл» позначає неароматичну моно або поліциклічну кільцеву систему, що містить приблизно від 3 до 12 атомів вуглецю, наприклад: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил; приклади мультициклічних циклоалкільних груп, включають пергідронафтил-, адамантил- і норборнілові групи, циклічні групи, що містять місток, чи спіробициклічні групи, наприклад, спіро (4,4) нон-2-іл.

Термін «циклоалкілалкіл» відноситься до циклічних радикалів, що містять кільця, до складу

яких входить приблизно від 3 до 8 атомів вуглецю, прямо зв'язаних з алкільною групою, що у свою чергу зв'язана з основною структурою через будь-який атом вуглецю алкільної групи, з утворенням, в результаті, стабільної структури, такої як циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил і т.п.

Термін «циклоалкеніл» відноситься до циклічних радикалів, що містять кільця, до складу яких входить приблизно від 3 до 8 атомів вуглецю, що-найменше, з одним подвійним вуглець-вуглецевим зв'язком, такі як циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл і т.п.

Термін «арил» відноситься до ароматичних радикалів, до складу яких входить приблизно від 6 до 14 атомів вуглецю, таких як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, біфеніл і т.п.

Термін «арилалкіл» відноситься до описаної вище арильної групи, прямо зв'язаної з алкільною групою, що описана вище. Приклади:  $-CH_2C_6H_5$ ,  $-C_2H_5C_6H_5$  і т.п.

Термін «гетероциклічне кільце» відноситься до стабільного 3-15 членного кільцевого радикала, що складається з атомів вуглецю і від одного до п'яти гетероатомів, обраних з групи: азот, фосфор, кисень або сірка. В рамках задачі дійсного винаходу гетероциклічний кільцевий радикал може являти собою моноциклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему, яка може включати конденсовану, що містить місток, або спіралевидну кільцеву систему, а атоми азоту, фосфору, вуглецю, кисню або сірки, що входять до гетероциклічного кільцевого радикалу, можливо окислені до різних ступенів окислювання. Крім того, атом азоту не обов'язково може бути кватернізований; а кільцевий радикал може бути частково або повністю насиченим (напр., гетероароматичним або гетероарильним ароматичним). Приклади подібних гетероциклічних кільцевих радикалів включають без обмеження: азетиндил, акринідил, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензофуран, карбазоліл, циннолініл, діоксоланіл, індолізиніл, нафтиридиніл, пергідроазепініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, піридил, птеридиніл, пуриніл, хіназолініл, хінооксалініл, хінолініл, ізохінолініл, тетразоіл, імідазоліл, тетрагідроізоуїноліл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксоазепініл, азепініл, піроліл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, оксазолініл, оксазолідиніл, тріазоліл, інданіл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тіазоліл, тіазолініл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, хінуклідиніл, ізотіазолідиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, хіноліл, ізохіноліл, декагідроізохіноліл, бензімідазоліл, тіадіазоліл, бензопіраніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, фурил, тетрагідрофуртил, тетрагідропіраніл, тіеніл, бензотіеніл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид, тіаморфолініл сульфон, діоксафосфоланіл, оксадіазоліл, хроманіл, ізохроманіл і т.п.

Термін «гетероарил» відноситься до описаних вище гетероциклічних кільцевих радикалів. Гетероарильний кільцевий радикал може бути зв'яза-

ний з основною структурою через будь-який з гетероатомів або через атом вуглецю, в результаті чого утворюється стабільна структура.

Термін «гетероарилалкіл» відноситься до описаного вище гетероарилного кільцевого радикала, прямо пов'язаного з алкільною групою. Гетероарилалкільний радикал може бути зв'язаний з основною структурою через будь-який з атомів вуглецю алкільної групи, в результаті чого утворюється стабільна структура.

Термін «гетероцикліалкіл» відноситься до описаного вище гетероциклічного кільцевого радикала, прямо пов'язаного з алкільною групою. Гетероцикліалкільний радикал може бути зв'язаний з основною структурою через атом вуглецю алкільної групи, в результаті чого утворюється стабільна структура.

Термін «гетероцикліалкіл» відноситься до описаного вище гетероциклічного кільцевого радикала, прямо пов'язаного з алкільною групою. Гетероцикліалкільний радикал може бути зв'язаний з основною структурою через атом вуглецю алкільної групи, в результаті чого утворюється стабільна структура.

Термін «циклічне кільце» відноситься до циклічної групи, що містить 3-10 атомів вуглецю.

Термін «захисна група» відноситься до карбобензилокси (CBZ) або трет-бутилокси карбонілу (BOC) і т.п.

Термін «галоген» відноситься до фтор-, хлор-, бром- і йод-радикалів.

Частиною даного винаходу є фармацевтично прийнятні солі неорганічних основ таких як Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn; органічних основ, таких як N,N'-діацетилетилендіамін, глюкамін, триетиламін, холін, гідроксид, дициклогесиламін, метформін, бензиламін, триалкіламін, тіамін і т.п.;

хіральні основи, такі як алкілфеніламін, гліцінол, феніл гліцінол і т.п., солі природних амінокислот, таких як гліцин, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеїн, метіонін, пролін, гідроксипролін, гістидин, омітін, лізин, аргінін, серин і т.п.; четвертинні амонійні солі сполук по даному винаходу й алкілгалідів, алкіл сульфати, такі як MeI, (Me)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і т.п. Неприродні амінокислоти, такі як D-ізмери або заміщені амінокислоти; гуанідин, заміщений гуанідин, в якому замісники обрані з групи: нітро, аміно, алкіл, алкеніл, алкініл, амоній або заміщені солі амонію і солі алюмінію. Там, де це можливо, солі можуть являти собою кислі солі, наприклад: сульфати, нітрати, фосфати, перхлорати, борати, гідрогаліди, ацетати, тартрати, малеати, цитрати, сукцинати, пальмоати, метансульфонати, бензоати, саліцилати, бензосульфони, аскорбати, гліцерофосфати, кетоглутарати і т.п.

Фармацевтично прийнятні сольвати можуть являти собою гідрати; або містити молекули інших розчинників, наприклад, спиртів.

Ще одним об'єктом винаходу є спосіб лікування запальних захворювань і станів, які характеризуються або асоційовані з небажаними імунними запальними реакціями, а також усіх захворювань і станів, викликаних надлишковою секрецією TNF-α і PDE-4, або зв'язаних з нею, який включає введення в організм суб'єкта терапевтично ефективною кількістю сполуки по формулі 1.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб лікування запальних станів і імунних порушень у суб'єкта, що потребує лікування, який включає введення в організм названого суб'єкта терапевтично ефективною кількістю сполуки по формулі 1.

Запальні захворювання та імунні порушення переважно вибирають з групи: астма, бронхіальна астма, хронічне обструктивне легеневе захворювання, алергійний риніт, еозинофільна гранулема, нефрит, ревматоїдний артрит, кістозний фіброз, хронічний бронхіт, розсіяний склероз, хвороба Крона, псоріаз, кропив'яна лихоманка, весняний (vernal) кон'юнктивіт у дорослих, синдром респіраторного захворювання, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит, запалення судинної оболонки очного яблука, алергійний кон'юнктивіт, запальні захворювання кишечника, виразковий коліт, екзема, атопічний дерматит і хронічне запалення. Більш переважними є алергійні запальні стани.

Більш переважними є запальні стани та імунні порушення, обрані з групи: запальні стани та імунні розлади легень, суглобів, очей, кишечника, шкіри і серця.

Більш переважними є запальні стани обрані з групи: бронхіальна астма, нефрит і алергійний риніт.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб зменшення запалення в ушкоджені органі або тканині, який включає доставку до названого органа або тканини терапевтично ефективною кількістю сполуки, представлені сполукою по формулі 1.

Ще одним об'єктом дійсного винаходу є спосіб лікування захворювань центральної нервової системи у суб'єкта, який потребує лікування, що включає введення в організм названого суб'єкта терапевтично ефективною кількістю сполуки по формулі 1.

Переважно захворювання центральної нервової системи вибирають з групи: депресія, амнезія, слабоумство, хвороба Альцгеймера, серцева недостатність, шок і цереброваскулярне захворювання.

Ще одним об'єктом винаходу є спосіб лікування інсулін-резистентного діабету у суб'єкта, який потребує лікування, що включає введення в організм названого суб'єкта терапевтично ефективною кількістю сполуки по формулі 1.

Термін «лікування» стану включає:

(1) запобігання або уповільнення прояву клінічних симптомів стану, порушення або захворювання, що розвиваються в організмі ссавця, який можливо знаходиться або є схильним до стану, порушенню або захворюванню, у стадії, коли ще не проявилися клінічні чи субклінічні симптоми стану, порушення або захворювання.

(2) Полегшення стану, порушення або захворювання, тобто, запобігання або уповільнення розвитку захворювання, щонайменше, одного з його клінічних чи субклінічних симптомів, або

(3) Полегшення плинності захворювання, тобто поява регресії стану, порушення чи захворювання, або, щонайменше, одного з його клінічних і субклінічних симптомів.

Користь для суб'єкта, який одержує лікування, або оцінюється статистично, як значна, або, що-

найменше, визнається такою пацієнтом або лікарем.

Термін «терапевтично ефективна кількість» означає достатню кількість сполуки, яка будучи введеною до організму ссавця для лікування стану, порушення або захворювання, підтримує дане лікування. «Терапевтично ефективна кількість» варіює в залежності від сполуки, захворювання та його важкості, а також віку, ваги, фізичного стану і реакції організму ссавця, що одержує лікування.

Чотирма класичними симптомами гострого запалення є почервоніння, підвищена температура, набряк і біль в ураженій області, а також порушення функціонування ураженого органа.

Симптоми та ознаки запалення, зв'язаного з визначеними станами включають:

- ревматоїдний артрит - біль, набряклість, підвищена температура і чутливість в уражених суглобах; загальна чи ранкова ригідність;
- інсулін-залежний діабет - mellitus- insulitis; це захворювання може приводить до безлічі ускладнень із запальною складовою, включаючи: ретинопатію, невропатію, нефропатію; захворювання коронарної артерії, периферичне васкулярне захворювання і цереброваскулярне захворювання;
- аутоімунний тиреоїдит - слабкість, запор, задишка, набряклість обличчя, рук і ступней, периферичний набряк, брадикардія;
- розсіяний склероз - еластичність, нечіткий зір, запаморочення, слабкість у кінцівках, парестезія;

- увеальний ретиніт - погіршення нічного зору, утрата периферичного зору;

- червона волчанка - біль у суглобах, висипка, світлочутливість, лихоманка, біль у м'язах, набряклість рук і ступнів, розладу сечовиділення (гематурія, циліндурія, протеїнурія), гломерулонефрит, когнітивний розлад, тромбоз судин, перикардит;

- склеродерма - хвороба Рейнода (Raynaud); припухлість кистей рук, верхніх і нижніх кінцівок і обличчя; стовщання шкіри; біль, набряки і припухлість пальців і колін, шлунково-кишковий розлад, рестриктивний легеневий процес; перикардит; ниркова недостатність;

- інші артритні стани з запальною складовою, наприклад, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, септичний артрит і поліартрит-лихоманка, біль, набряклість, чутливість;

- інші запальні захворювання мозку, такі як менінгіт, хвороба Альцгеймера, асоційований зі СНІД синдром деменція енцефаліт-фотофобія, когнітивний розлад, втрата пам'яті;

- інші запальні захворювання очей, наприклад, ретиніт - зниження гостроти зору;

- запальні шкірні порушення, наприклад, екзема, інші дерматити (напр. атопічний, контактний), псоріаз, опіки від ультрафіолетового випромінювання (сонячні промені та інші джерела УФ-випромінювання) - еритема, біль, лущення, набряк, чутливість;

- запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона, виразковий коліт - біль, діарея, запор, аноректальна кровотеча, лихоманка, артрит; астма - задишка, подих із свистінням;

- інші алергійні розлади, такі як алергійний риніт - чихання, свербіння, нежить;

- стани, пов'язані з гострою травмою, такі як ушкодження мозку внаслідок забитого місця - сенсорні порушення, моторні порушення, утрата свідомості;

- ушкодження серцевої тканини внаслідок міокардальної ішемії - біль, задишка;

- поразки легень, подібні тим, що виникають при синдромі респіраторного захворювання у дорослих - задишка, гіпервентиляція, зниження оксигенації, легеневі інфільтрати;

- запалення, що супроводжує інфекцію, таку як сепсис, септичний шок, синдром токсичного шоку - лихоманка, респіраторна недостатність, тахікардія, гіпотензія, лейкоцитоз;

- інші запальні стани в окремих органах або тканинах, такі як нефрит (напр. гломерулонефрит) - олігурія, порушення сечовиділення;

- запалення апендикса - лихоманка, біль, чутливість, лейкоцитоз;

- подагра - біль, чутливість, припухлість і почервоніння навколо ураженого суглоба, підвищення кількості сироватки і/або сечової кислоти в сечі;

- запалення жовчного міхура - біль і чутливість в області живота, нудота, лихоманка, лейкоцитоз;

- хронічне обструктивне легеневе захворювання - задишка, подих зі свистінням;

- застійна серцева недостатність - задишка, вологі хрипи, периферичний набряк;

- Діабет II типу - призводить зрештою до ускладнень у внутрішніх органах, включаючи виникнення кардіоваскулярних, очних, ниркових і периферичних васкулярних захворювань; легеневої фіброз - гіпервентиляція, задишка, зниження оксигенації;

- васкулярні захворювання, такі як атеросклероз і restenosis - біль, утрата чутливості, ослаблення пульсу, порушення функції та алоїмунітет, що приводить до відторгнення трансплантата - біль, чутливість, лихоманка.

Субклінічні симптоми включають без обмеження діагностичні маркери запалення. поява яких може передувати маніфестації клінічних симптомів. Один клас субклінічних симптомів представляють імунологічні симптоми, такі як інвазія або акумуляція в органі чи тканині протизапальних лімфоїдних клітин, місцева або периферична присутність активованих про-запальних лімфоїдних клітин, які розпізнають (специфічних до) патоген чи антиген, характерний для органу чи тканини. Активацію клітин можна вимірити способами, відомими фахівцям уданій галузі.

«Доставка» терапевтично ефективної кількості активного інгредієнта в конкретну частину організму пацієнта означає створення терапевтично ефективної концентрації активного інгредієнта в крові пацієнта у зазначеній частині організму. Цього можна досягти, наприклад, шляхом місцевого або системного введення активного інгредієнта в організм пацієнта.

«Суб'єкт» чи «пацієнт» - терміни, що відносяться до ссавців тварин та до людини, переважно.

Окремі репрезентативні сполуки по дійсному винаходу представлені нижче, однак вони не обмежують дійсного винаходу;

1. N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-





ацетамід-добензо[b,d]фуран-1-карбоксамід-N-оксид.

48. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-метансульфонамід-добензо[b,d]фуран-1-карбоксамід-N-оксид.

49. N1-(пірид-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-добензо[b,d]фуран-1-карбоксамід.

50. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-етокси-2-оксо-етиламінокарбоніламіно)-добензо[b,d]фуран-1-карбоксамід.

51. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-гідрокси-2-оксо-етиламінокарбоніламіно)-добензо[b,d]фуран-1-карбоксамід.

52. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-етокси-2-оксо-етиламіно)-добензо[b,d]фуран-1-карбоксамід.

53. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-гідрокси-2-оксо-етиламіно)-добензо[b,d]фуран-1-карбоксамід.

54. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-ацетамід-9H-4-карбазолкарбоксамід.

55. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-метансульфонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід.

56. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-етансульфонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід.

57. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-пропіонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід.

58. Двунатрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-метансульфонамід-добензо[b,d]фуран-1-карбоксаміда.

59. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-6-

ацетамід-добензо[b,d]тіофен-4-карбоксамід.

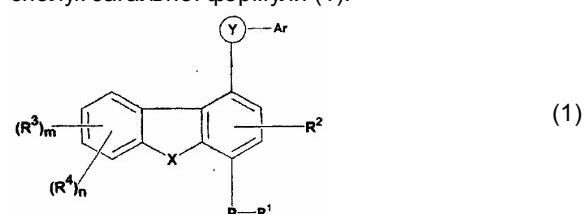
60. Натрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-ацетамід-добензо[b,d]фуран-1-карбоксаміда.

61. Натрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-фур-2-ил-карбоксамід-добензо[b,d]фуран-4-карбоксаміда,

а також фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук.

Сполуки по дійсному винаходу можна приготувати наступними способами Символи, що використовуються в нижчеподаних формулах P, Ar, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> представляють групи з опису до формули (1), якщо не зазначене інше.

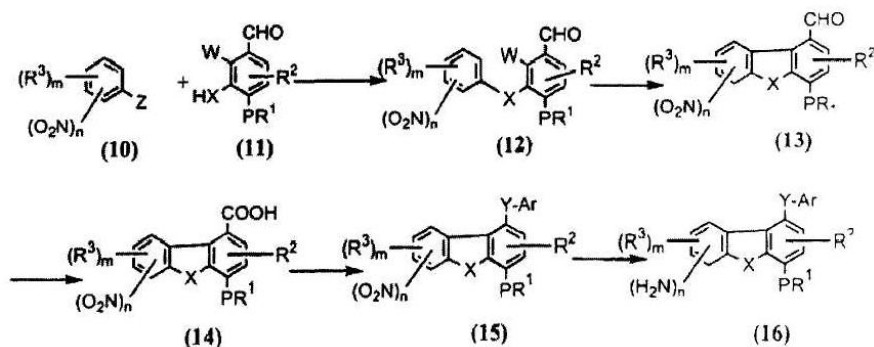
Даний винахід описує процес приготування сполук загальної формули (1).



По одному прикладу реалізації бажані сполуки формули (1), у яких Y являє собою CONR<sup>7</sup>; R<sup>4</sup> являє собою -NR<sup>6</sup>; P, Ar, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m та n приймають значення, вказані в загальному опису винаходу, можна синтезувати і загального напівпродукту формули (16).

Загальний напівпродукт формули (16) можна синтезувати за загальною методикою, описаною в схемі синтезу I.

Схема-синтезу I.



Відповідно до вищеописаної схеми синтезу сполука загальної формули (10), у якому Z являє собою галоген, переважно фтор, вступає у взаємодію з сполукою загальної формули (11), де W являє собою галоген, переважно бром або йод, у лужному середовищі (калієві солі в DMF або DMSO, Na у DMF або DMSO і тому подібні) в результаті утворюється напівпродукт загальної формули (12). Напівпродукт загальної формули (12) утворює додатковий цикл в ході реакції за участю сполуки металу або при утворенні зв'язку в присутності металевого каталізатора (ацетат паладію в ДМФ або крижаній оцтовій кислоті, нікелевий каталізатор у піридині чи ДМФ тетракистрифенілфосфін паладію в ДМФ і тому подібне), переважно ацетат паладію в ДМФ; при цьому утворюється

трициклічний напівпродукт (13). Трициклічний напівпродукт загальної формули (13) далі окислюють до утворення напівпродукту загальної формули (14) за допомогою стандартних способів (хлорит натрію чи перманганат калію і тому подібне), що описані в літературі. Напівпродукт загальної формули (14) далі перетворюють у напівпродукт загальної формули (15), де Y являє собою -CONR<sup>7</sup>, приведенням у взаємодію відповідним чином активованого напівпродукту карбонової кислоти (кислого галіду, або змішаного ангідриду, або активного складного ефіру) загальної формули (14) з можливо заміщеним арил- або гетероариламіном (ArNHR<sup>7</sup>) у лужному середовищі (NaH у ДМФ, діізопропіламіно або триетиламін, або піридин у THF і тому подібне), спосіб описано в літературі. Напів-

продукт загальної формули (15) далі відновлюють стандартними способами (нікель Ранея/гідразин, залізо/хлорид амонію, гідрогенізація в присутності Pd/C, і тому подібне), що описані в літературі, до напівпродукту загальної формули (16).

Напівпродукт загальної формули (16) перетворюють у бажану сполуку загальної формули (1), де Y являє собою -CONR<sup>7</sup>, R<sup>4</sup> являє собою -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, P, Ar, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m та n приймають значення, що зазначені в загальному описі винаходу, загальноприйнятими способами, описаними в літературі.

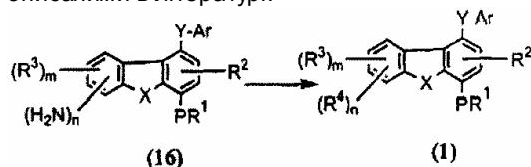
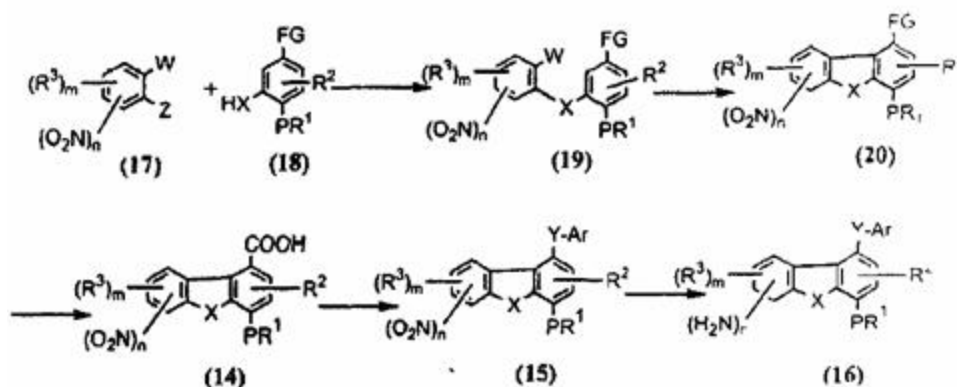


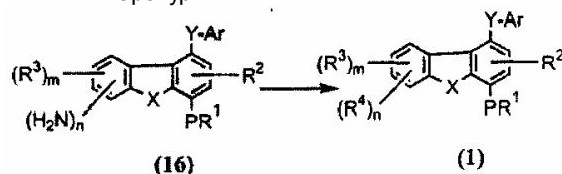
Схема синтезу II.



Відповідно до вищеописаної схеми сполука загальної формули (17), де Z являє собою галоген, переважно фтор; W також являє собою галоген, переважно бром чи йод вступає у взаємодію із сполукою загальної формули (18), де FG являє собою CHO, COCH<sub>3</sub>, CN або -COOR<sup>a</sup>, у лужному середовищі (калієві солі в ДМФ чи ДМСО, NaN у ДМФ чи ДМСО і тому подібне); в результаті утворюється напівпродукт загальної формули (19). Напівпродукт загальної формули (19) утворює додатковий цикл в ході реакції за участю сполуки металу або при утворенні зв'язку в присутності металевого каталізатора (хлорид нікелю, ацетат паладію і тому подібне), переважно ацетат паладію; при цьому утворюється трициклічний напівпродукт (20). Трициклічний напівпродукт загальної формули (20) далі окисляють за допомогою KMnO<sub>4</sub>, NaOCl<sub>2</sub> і тому подібного, якщо FG являє собою CHO чи COCH<sub>3</sub>; або піддають гідролізу в присутності NaOH або H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, якщо FG являє собою CN чи -COOR<sup>3</sup>, до напівпродукту загальної формули (14); спосіб описаний у літературі. Напівпродукт загальної формули (14) далі перетворюють у напівпродукт загальної формули (15), де Y являє собою -CONR<sup>7</sup>, через взаємодію відповідним чином активованого напівпродукту карбонової кислоти (кислого галіду, чи змішаного ангідриду, чи активного складного ефіру) загальної формули (14) з можливо заміщеним арил- або гетероари-

ламіном (ArNHR<sup>7</sup>) у відповідному лужному середовищі, наприклад, NaN у ДМФ, чи триетиламін, або тому подібне, спосіб описано в літературі. Напівпродукт загальної формули (15) далі відновлюють стандартними способами (хлорид паладію або нікель Ранея) до напівпродукту загальної формули (16).

Напівпродукт загальної формули (16) перетворюють у бажану сполуку загальної формули (1), де Y являє собою -CONR<sup>7</sup>, R<sup>4</sup> являє собою -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, P, Ar, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m та n приймають значення, вказані в загальному описі винаходу, загальноприйнятими способами, описаними в літературі.



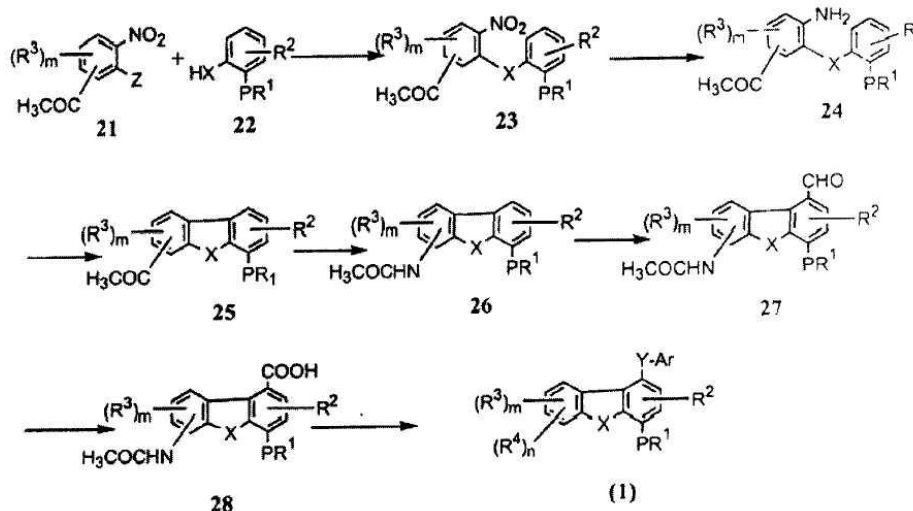
Отримані бажані сполуки загальної формули (1) далі перетворюють у відповідні солі і/або N-оксиди через взаємодію із m-хлор пер-бензойною кислотою або H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> і тому подібним; далі, за бажанням, отримані солі сполук формули (1) перетворюють у вільні форми.

За ще одним прикладом реалізації бажані сполуки формули (1), де Y являє собою -CONR<sup>7</sup>, R<sup>4</sup> являє собою -NHCOCH<sub>3</sub>, n=1; P, Ar, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  та  $m$  приймають значення, вказані в загальному опису винаходу, можна синтезувати за схемою III. Далі,  $R_4$  там, де  $R_4$  являє собою -

$NHCOCH_3$ , можна перетворити в  $-NR^5R^6$  способами, що описані в літературі.

Схема синтезу III.



Відповідно до вищезгаданої схеми сполука формули (21), де  $Z$  являє собою галоген, переважно фтор, реагує зі сполукою загальної формули (22) у лужному середовищі (калієві солі в ДМФ чи ДМСО,  $NaN$  у ДМФ чи ДМСО і тому подібне); в результаті утворюється напівпродукт загальної формули (23). Далі напівпродукт загальної формули (23) відновлюють до напівпродукту загальної формули (24) за допомогою стандартних відновлювачів, таких як нікель Раней/гідразин або паладій на вуглєці в атмосфері водню. Напівпродукт загальної формули (24) перетворюють стандартними способами (оксид міді в 0,1 N сірчаній кислоті, мідь у ДМСО) у трициклічний напівпродукт загальної формули (25) реакцією азосполучення. Ацетильну групу трициклічного напівпродукту загальної формули (25) далі перетворюють в ацетамідну групу через перегрупування Бекмана; у результаті утворюється напівпродукт загальної формули (26). Напівпродукт загальної формули (26) формилірують стандартними способами, наприклад, приведенням у взаємодію з дихлорметил метиловим ефіром із хлоридом олова (IV) і т.п.; в результаті утворюється напівпродукт загальної формули (27). Далі, напівпродукт загальної формули (27) окислюють за допомогою  $KMnO_4$  або  $NaOCl$  до напівпродукту загальної формули (28) стандартними способами, що описані в літературі. Напівпродукт загальної формули (28) перетворюють у бажану сполуку загальної формули (1), де  $Y$  являє собою -  $CONR^7$ ,  $R^4$  являє собою  $-NHCOCH_3$ ,  $n=1$ ;  $P, Ar, X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  та  $m$  приймають значення, вказані в загальному опису, через взаємодію з відповідним чином активованим напівпродуктом карбонової кислоти (кислого галіду, чи змішаного ангїдриду, або активного складного ефіру) загальної формули (28) з можливо заміщеним арил- або гетероариламіном ( $ArNHR$ ); спосіб описаний у літературі. Далі  $R_4$  там, де  $R_4$  являє собою  $-NHCOCH_3$ , можна перетворити в -

$NR^5R^6$  способами, що описані в літературі.

Отримані бажані сполуки загальної формули (1) далі перетворюють у відповідні солі і/або N-оксиди; далі, за бажанням, отримані солі сполук формули (1) перетворюють у вільні форми.

Способи одержання N-оксидів добре відомі фахівцям, що працюють у даній галузі, наприклад, через взаємодію з *m*-перхлорбензойною кислотою в дихлорметані при кімнатній температурі. Рядовому фахівцю відомі умови проведення даної реакції.

Сполуки згідно даному винаходу виділяють і очищують загальноприйнятими способами, наприклад, відгоном розчинника у вакуумі, рекристалізацією осаду з відповідного розчинника, або одним із традиційних методів очищення: наприклад, колонковою хроматографією на відповідному носії.

Солі одержують розчиненням вільної сполуки у відповідному розчиннику, наприклад, у хлорованому вуглеводні: метилен хлориді або хлороформі, або в низькомолекулярному аліфатичному спирті (етанол, ізопропанол), що містить бажану кислоту чи основу, або ж до спирту потім додають бажану кислоту або основу. Солі одержують фільтрацією, переосадженням, осадженням з рідини, у якій вони не розчинні або випаром розчинника. Отримані солі можна перетворити у вільні сполуки реакцією з кислотою або основою; їх, у свою чергу, можна перетворити в солі.

Загалом, ефірні розчинники, що застосовуються у вищеописаному способі готування сполук по формулі (1) обрані з наступних: диетилловий ефір, 1,2-диметоксиетан, тетрагідрофуран, діізопропіловий ефір, 1,4 диоксан і т.п.

Застосовуваний хлорований розчинник можна вибирати з наступних: дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ, чотирихлористий вуглець і т.п. Застосовувані ароматичні розчинники можна вибирати з бензолу і толуолу. Спиртові розчинники вибирають з наступних: метанол, етанол,

п-пропанол, ізопропанол, трет-бутанол і т.п. Апро-тонні розчинники вибирають з N,N-диметилформаміду, диметилсульфоксиду і т.п.

Загалом, сполуки, виготовлені за описаними вище методами, одержують у чистому виді, завдяки застосуванню добре відомих способів очищення, як: кристалізація із застосуванням таких розчинників, як пентан, диетиловий ефір, ізопропіловий ефір, хлороформ, дихлорметан, етилацетат, ацетон, метанол, етанол, ізопропанол, вода або їх сполучення; або колонкова хроматографія на алюмо- або силікагелі з застосуванням в якості елюенту таких розчинників, як гексан, петролейний ефір, хлороформ, етилацетат, ацетон, метанол або їх сполучення.

Різні поліморфні модифікації сполук загальної формули (1), що складають частину цього винаходу, можна приготувати кристалізацією сполуки формули (1) у різних умовах, наприклад, із застосуванням різних традиційних розчинників або їх сумішей для рекристалізації; кристалізацією при різних температурах, з різними режимами охолодження - від дуже швидкого до дуже повільного режиму кристалізації. Поліморфні модифікації можна одержувати нагріванням або плавленням сполуки з наступним поступовим або швидким охолодженням. Наявність поліморфних модифікацій визначають ЯМР-спектроскопією зразка твердої речовини, ІЧ-спектроскопією, диференціальною скануючою калориметрією, дослідженням дифракції рентгенівських променів на порошку або подібними способами.

Даний винахід пропонує нові гетероциклічні сполуки, їхні аналоги, таутомери, регіоізмери, стереоізмери, енантіомери, діастереомери, поліморфні модифікації, їхні фармацевтично прийнятні солі, відповідні N-оксиди та їхні фармацевтично прийнятні солі.

Даний винахід пропонує також фармацевтично прийнятні складі, що містять вищеописані сполуки загальної формули (1), їх похідні, аналоги, таутомерні форми, стереоізмери, поліморфні модифікації, енантіомери, діастереомери, їхні фармацевтично прийнятні солі або їх фармацевтично прийнятні сольвати в сполученні з традиційними носіями, що використовуються у фармакології, розріджувачами і т.п. Фармацевтичні складі за цим винаходом можна застосовувати для лікування порушень алергійної природи.

Бажано, щоб деякі вищеописані сполуки загальної формули (1) за цим винаходом, містили один чи більше асиметрично заміщених атомів вуглецю. Присутність одного або більше асиметричних центрів в сполуках загальної формули (1) породжує велику кількість стереоізомерів, і в кожному окремому випадку винахід поширюється на всі стереоізмери, включаючи енантіомери і діастереомери, а також їхні суміші, включаючи рацемічні суміші. Винахід може включати геометричні ізомери E і Z, там, де це можливо в сполуках загальної формули (1), це відноситься як до окремого ізомеру, так і до суміші обох ізомерів.

Фармацевтичні складі можна готувати в традиційно застосовуваних формах, таких як таблетки, капсули, порошки, сиропи, розчини, суспензії і т.п., вони можуть також містити ароматизатори,

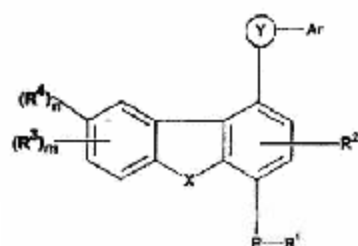
підсолоджувачи і т.п. у відповідних твердих чи рідких носіях або розчинниках, або ж у відповідному стерильному середовищі для готування розчинів, і суспензій для ін'єкцій. Активні сполучення формули (1) повинні бути присутніми у таких фармацевтичних складах у кількості, що забезпечує введення необхідної дози у вищевказаному діапазоні. Таким чином, для перорального введення сполуки формули (1) можна сполучати з відповідним твердим чи рідким носієм або розріджувачем, виготовляючи капсули, таблетки, порошки, сиропи, розчини, суспензії і т.п. Фармацевтичні складі можуть, за бажанням, містити додаткові компоненти, такі як ароматизатори, підсолоджувачи, наповнювачі і т.п. Парентеральне введення сполуки формули (1) можна проводити зі стерильними водяними чи органічними середовищами, виготовляючи розчини і суспензії для ін'єкцій. Наприклад, розчини в кунжутній чи арахісовій олії, водяному пропіленгліколі і т.п. можна застосовувати поряд з водяними розчинами водорозчинних фармацевтично прийнятних кислих чи основних солей сполучення формули (1). Виготовлені в такий спосіб розчини для ін'єкцій можна вводити в організм внутрішньо, внутрішньочеревно, підшкірно, внутрішньовено; для людини переважно внутрішньовенне введення.

Сполуки можна вводити шляхом інгаляції, у випадках, коли необхідне введення препарату в дихальні шляхи. Готування лікарських складів, що містять дані сполуки, має особливе значення для препаратів респіраторної інгаляції, там де сполучення формули (1) вводять в організм у виді аерозолу під тиском. Переважно тонке здрібнювання часток сполуки формули (1) після гомогенізації, наприклад, у лактозі, глюкозі, вищих жирних кислотах, натрієвій солі діоктилсульфоксидної кислоти або, найбільше переважно, у карбоксиметилцелюлозі, щоб більшість мікрочастинок не перевищували розмір 5мкм. Склад для інгаляцій, аерозолу можна змішувати з газом або рідиною для розпилення активної субстанції. Можливе застосування інгалятора, пульверизатора або розпилювача. Подібні пристрої відомі. [Див., напр., Newman et al., Thorax, 1985, 40: 61-675; Berenberg, M., J. Asthma USA, 1985, 22: 87-92]; включено в даний винахід у всій повноті через посилання. Можливо також застосування розпилювача Bird'a. [Див. також Патенти США 6,402,733; 6,273,086; і 6,228,346], включені в даний винахід у всій повноті через посилання. Сполуки структури (1) краще застосовувати для інгаляції у вигляді сухого порошку з тонко здрібненими частками. Дозування сполук за даним винаходом можливо також за допомогою дозуючого інгалятора у спосіб, [описаний в Патенті США 6,131,566], який включено в даний винахід у всій повноті через посилання.

Крім сполук по формулі (I) фармацевтичні сполуки за даним винаходом можна застосовувати чи вводити в організм одночасно з одним або кількома препаратами, обраними з інших клінічно корисних терапевтичних агентів.

Докладний опис винаходу наведений в описаних нижче прикладах, що представлені винятково як ілюстрації, і ні в якій мірі не обмежують винаходи, що зведені у представлену нижче Таблицю 1.

Таблица I



Згальна структурна формула (1A)

1.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-	
2.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-	
3.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-	
4.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-	
5.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-	
6.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-	
7.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-	
8.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-	
9.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-	



45

79558

46

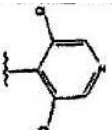
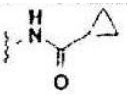
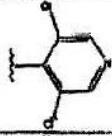
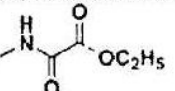
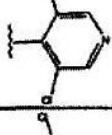
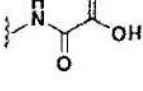
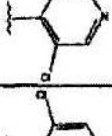
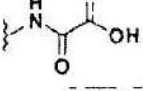
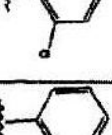


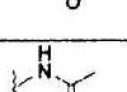

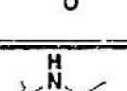

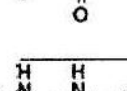
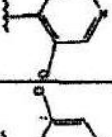
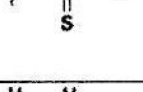
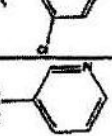
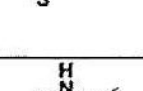

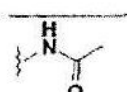
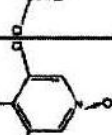
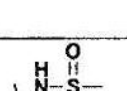


23.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		HCl
24.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
25.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
26.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
27.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
28.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
29.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
30.	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		-
31.	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		-
32.	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		-
33.	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		-
34.	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		-
35.	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		-



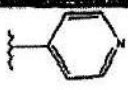
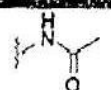
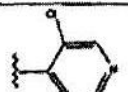
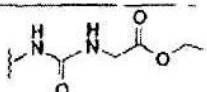
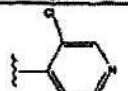
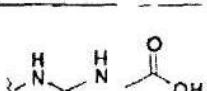
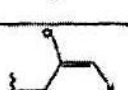
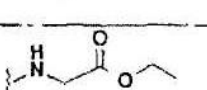

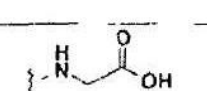

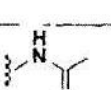
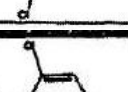
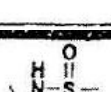
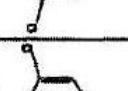

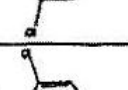
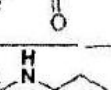
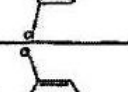
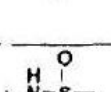
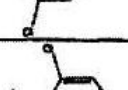
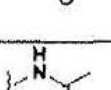
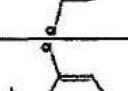
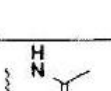
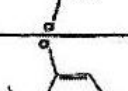
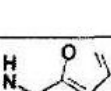
47

79558

48

36.	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		
37.	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		
38	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		
39	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		2Na
40	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		
41	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		
42	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		
43	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		
44.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		
45.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		
46	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		
47.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		
48	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		

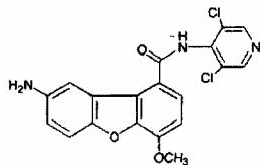


49.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
50	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
51.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
52	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
53.	O	O	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
54	O	N-CH <sub>3</sub>	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
55	O	N-CH <sub>3</sub>	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
56	O	N-CH <sub>3</sub>	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
57	O	N-CH <sub>3</sub>	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
58.	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		2 Na
59.	O	S	-CONH		0	1	CH <sub>3</sub>	H	-		-
60	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		Na
61	O	O	-CONH		0	1	CHF <sub>2</sub>	H	-		Na

При синтезі сполучень, що являють собою репрезентативні приклади по дійсному винаходу, були застосовувані наступні напівпродукти.

#### Напівпродукт 1

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-амінодобензо[b,d]фуран-1-карбоксамід



#### Етап 1: 2-Бромізованіліні

Ізованіліні (5гм, 0,033моль) розчинили в крижаній оцтовій кислоті (30мл). До вищезгаданого розчину додали безводний ацетат натрію (5,4гм), потім порошок заліза (0,15гм). Систему ретельно продули азотом. До вищезгаданої суспензії протягом 15 хвилин додавали при перемішуванні розчин бромиду (5,79гм, 0,0362моль) у крижаній оцтовій кислоті (10мл) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Реакційну суміш вилили в 2% водяний розчин бісульфату натрію (200мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Відфільтрований осад промили водою (100мл), висушили і одержали в результаті 3,5 гм 2-бромізованіліні у вигляді білого порошку, темп. пл.: 200-202°C.

IR (KBr) 3233, 2990, 2891, 2844, 1669, 1593, 1564, 1494, 1463, 1286, 1238, 1205, 1019, 987, 805, 786cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.99 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.55 (d, 1H, J=8.4 Hz), 10.23 (s, 1H).

#### Етап 2: 2-бром-3-(p-нітрофенокси)-4-метокси бензальдегід

До суспензії фториду калію (1,89гм, 0,0326моль) у безводному ДМСО (10мл) додали розчин 2-бромізованіліні (5,0гм, 0,0217моль) у ДМСО (10мл). Розчин 4-фторнітробензола (5,0гм, 0,0260моль) у ДМСО (5мл) додали до вищезгаданої суспензії і реакційну суміш перемішували при 140°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охлудили до кімнатної температури і вилили вміст у воду (150мл) і проекстрували етилацетатом (50мл×3). Органічні екстракти об'єднали і промили 1N гідроксидом натрію (25мл×2), водою і сольовим розчином, потім висушили над безводним сульфатом натрію. Збезводнений органічний шар сконцентрували під вакуумом і очистили осад колонковою хроматографією з використанням у якості елюенту 20% суміш етилацетат-петролейного ефіру; в результаті одержали 2-бром-3-(p-нітрофенокси)-4-метокси бензальдегід у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (5,0гм), темп. пл. 132-140°C.

IR(KBr) 3084, 2874, 1689, 1584; 1506, 1486, 1348, 1285, 1253, 1234, 1114, 1025, 848, 815, 747cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.86 (s, 3H), 6.89 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.07 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.17 (d, 2H, J=9.0 Hz), 10.24 (s, 1H).

#### Етап 3: 4-метокси-8-нітро-1-форміл дибензо[b,d]фуран

2-бром-3-(p-нітрофенокси)-4-метокси бензальдегід (3,5гм, 0,0087моль), безводний карбонат натрію (1,125гм, 0,0106моль) і ацетат паладію (II) (0,19гм, 0,0008моль) у диметилацетаміді (15мл) нагріли і перемішували в атмосфері азоту при 170°C протягом 2 годин. Воду (90мл) додали до охолодженої реакційної суміші. Осаджену тверду речовину відфільтрували і промили 5% соляною кислотою, потім водою. В результаті одержали продукт у вигляді твердої речовини жовтого кольору (3,4гм).

#### Етап 4: 4-метокси-8-нітро дибензо[b,d]фуран-1-карбонова кислота

4-метокси-8-нітро-1-форміл дибензо[b,d]фуран (1,1гм, 0,0034моль) в ацетоні (5мл) нагрівали до 60-70°C протягом 10 хвилин. До вищезгаданої суспензії протягом 10 хвилин додавали по краплях гарячий розчин перманганату калію (1,07гм, 0,0068моль) у суміші вода:ацетон (1:3) (15мл). Реакційну суміш нагрівали до 60-70°C на протязі 10 хвилин, охлудили до кімнатної температури, відфільтрували. Осад промили ацетоном і проекстрували фільтрат 10% розчином гідроксиду натрію. Після підкислення, подальшого фільтрування і промивання осаду одержали 4-метокси-8-нітро-добензо[b,d]фуран-1-карбонову кислоту (0,6гм) у вигляді твердої речовини білого кольору; темп. пл. 178°C (dec).

IR (KBr) 3467, 2942, 1711, 1694, 1633, 1610, 1574, 1522, 1453, 1417, 1344, 1278, 1069, 846, 826, 743cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 4.08 (s, 3H), 7.36 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.44 (dd, 1H, J=9.0 Hz, 2.7 Hz), 9.79 (d, 1H, J=2.4 Hz)

#### Етап 5a: 4-метокси-8-нітро дибензо[b,d]фуран-1-карбонової кислоти хлорангідрид

Суспензію 4-метокси-8-нітро дибензо[b,d]фуран-1-карбонової кислоти (150гм, 0,52ммоль) (по етапу 4) у суміші бензолу (2мл) і свіжоперегнаного тіонілхлориду (2мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Надлишок і тіонілхлориду відігнали під вакуумом, в результаті одержали відповідний хлорангідрид, що вступив в реакцію на наступному етапі.

#### Етап 5b: N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-нітро дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

До попередньо промитої суспензії піриду натрію (52гм, 2,5екв., 1,3ммоль, 60% масляна дисперсія) у ДМФ (2мл) додали по краплях розчин 4-аміно-3,5-дихлоропіридину (93гм, 0,52ммоль) у ДМФ (2мл) при температурі -10°C. Попередньо охолоджений розчин вищезгаданого хлорангідриду (0,52ммоль) (по етапу 5a) у ТГФ (2мл) додали в один прийом до реакційної суміші і перемішували вміст при -10°C протягом 30 хвилин. Реакцію погасили додаванням сольового розчину, розбавили водою і відфільтрували, в результаті утворилася неочищена тверда речовина; після промивання етанолом одержали N-[(3,5-дихлоропірид-4-ил)-4-метокси-8-нітро дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини (80гм); темп. пл. 315-317°C.

IR (KBr): 3245, 3092, 2845, 1662, 1614, 1581, 1554, 1519, 1483, 1461, 1439, 1391, 1337, 1282,

1205, 1181, 1067 cm<sup>-1</sup>.

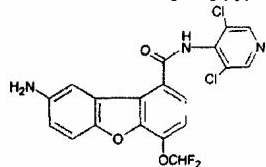
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 4.12 (8,3H), 7.48 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.03 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.44 (dd, 1H, J=7.2Hz), 8.81 (s, 2H) 9.43 (d, 1H, J=12 Hz). 10.95 (s, 1H).

Етап 6: N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-аміно-добензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Порошок заліза (467мг, 8,35ммоль) і хлорид амонію (742мг, 13,5ммоль) нагрівали протягом 15 хвилин при 80°C. Суспензії N-(3,5-пірид-4-ил)-4-метокси-8-нітро добензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (800мг, 1,85ммоль) у метанолі дозволили вільно стекти у вищезгадану реакційну суміш при нагріванні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин і відфільтрували в гарячому вигляді. Після випару метанолу осад промили водою і використували його без додаткового очищення при синтезі сполук по наступних прикладах.

Напівпродукт 2

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-диформетокси-8-аміно-добензо[b,d]фуран-1-карбоксамід



Етап 1: 4-циклопентокси-3-гідрокси-бензальдегід

Суспензію 3,4-дигідроксибензальдегіду (5,0гм, 0,0362ммоль), безводного карбонату калію (6,0гм, 0,0434ммоль) і циклопентил броміду (6,5гм, 0,0434ммоль) у безводному ДМФ (50мл) нагрівали протягом 24 годин при температурі 80°C. Потім реакційну суміш остудили і розбавили водою (500мл), підкислили 1N HCl і проекстрагували етилацетатом (3×100мл). Етилацетатний екстракт промили 5% бікарбонатом натрію потім сольовим розчином і висушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування з безводного екстракту виділився осад, що очистили колонковою хроматографією на силікагелі з використанням як елюенту 10% етилацетату у петролейному ефірі; в результаті утворилося 5,0 гм названого продукту у вигляді білої твердої речовини, темп. пл. 87-89°C.

IR (KBr) 2964, 1670, 1605, 1580, 1500, 1463, 1358, 1271, 1122, 976, 806, 748 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65-2.04 (m, 8H), 4.93 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 9.82 (s, 1H).

Етап 2: 2-бром-4-циклопентокси-3-гідрокси-бензальдегід

4-циклопентокси-3-гідрокси-бензальдегід (1,0гм, 4,84ммоль) розчинили в крижаній оцтовій кислоті (20мл). Додали до названого розчину безводний ацетат натрію (0.8гм, 9,7ммоль), потім порошок заліза (0,22гм). Систему ретельно продули азотом. До названої суспензії при перемішуванні за 15 хвилин додали розчин бром у (0,854гм, 5,32ммоль) у крижаній оцтовій кислоті (10мл) при 15°C. Реакційну суміш перемішували при 15°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш вилили в 2% водяний розчин бісульфату натрію (100мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Осад відфільтрували, промили водою (100мл) і висушили; в резуль-

таті одержали 800 мі 2-бром-4-циклопентокси-3-гідрокси-бензальдегіду у вигляді білого порошку, темп. пл. 107-109°C.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66-2.03 (m, 8H), 4.92 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 10.25 (s, 1H).

Етап 3: 2-бром-4-циклопентокси-3-(p-нітрофенокси)-бензальдегід

До суспензії фториду калію (125мг, 2,104ммоль) у безводному ДМСО (2,5мл) додали при перемішуванні розчин 2-бром-4-циклопентокси-3-гідрокси-бензальдегід (500мг, 1,754ммоль) у ДМСО (2,5мл). До названої суспензії додали розчин 4-фторнітробензолу (500мг, 2,631ммоль) у ДМСО (2,5мл). Реакційну суміш перемішували при 140°C протягом 6 годин, потім охолодили до кімнатної температури і вилили вміст у воду (100мл) і проекстрагували етилацетатом (50мл×3). Органічні екстракти об'єднали і промили 1N гідроксидом натрію (25мл×2), водою і сольовим розчином, висушили над безводним сульфатом натрію. Безводний органічний шар сконцентрували під вакуумом; в результаті одержали 2-бром-3-(p-нітрофенокси)-4-метокси бензальдегід у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (500мг), темп. пл. 115-117°C.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18-1.23 (m, 2H), 1.39-1.53 (m, 4H), 1.73-1.81 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.09 (dd, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.24 (dd, 2H), 10.13 (s, 1H).

Етап 4: 4-циклопентокси-8-нітро-1-форміл добензо[b,d]фуран

Напівпродукт 2-бром-4-циклопентокси-3-(p-нітрофенокси)-бензальдегід (500мг, 1,09ммоль), безводний карбонат натрію (150мг, 1,325ммоль) і ацетат палладія (II) (25мг, 0,096ммоль) у диметилформаміді (10мл) нагріли і перемішували в атмосфері азоту при 130°C протягом 7 годин. До охолодженої реакційної суміші додали воду (90мл) і проекстрагували етилацетатом (2×25мл). Об'єднані органічні екстракти промили 5% соляною кислотою, потім водою, і висушили над безводним сульфатом натрію; в результаті одержали продукт у вигляді жовтої твердої речовини (200мг); темп. пл. 230-240°C.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.70 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.14 (s, 1H).

Етап 5: 4-гідрокси-8-нітро-1-форміл добензо[b,d]фуран

4-циклопентокси-8-нітро-1-форміл добензо[b,d]фуран (200мг, 0,530ммоль) протягом 7-8 годин нагрівали в HBr (47% в оцтовій кислоті) (5мл) у крижаній оцтовій кислоті 11 (10мл) при 50°C. Реакційну масу вилили в крижану воду (200мл) і проекстрагували етилацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою, і висушили над безводним сульфатом натрію. Після видалення органічного розчинника під вакуумом утворився неочищений продукт у вигляді білої твердої речовини (150мг). Неочищену тверду речовину використали далі в синтезі без додаткового очищення, темп. пл. >270°C.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.28 (d, 1H), 8.01

(d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 11.92 (s, 1H).

Етап 6: 4-дифторметокси-8-нітро-1-форміл дибензо[b,d]фуран

Суспензію 4-гідрокси-8-нітро-1-форміл дибензо[b,d]фурана (150мг, 0,485ммоль) і безводного карбонату калію (200мг, 1,455ммоль) у безводному ДМФ (5,0мл) перемішували протягом 10 хвилин при 80°C. Газоподібний хлордифторметан пропустили через реакційну суміш протягом 45 хвилин. Реакційну суміш остудили, розбавили водою (50мл) і проекстрагували етилацетатом (3x25мл). Об'єднаний органічний екстракт промили водою і висушили над безводним сульфатом натрію. Видалили органічний розчинник під вакуумом; в результаті одержали продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (150мг), темп. пл. 245-248°C.

Етап 7: 4-дифторметокси-8-нітро дибензо[b,d]фуран-1-карбонова кислота

4-дифторметокси-8-нітро-1-форміл дибензо[b,d]фуран (150мг, 0,48ммоль) в ацетоні (20мл) і воді (5мл) нагрівали протягом 10 хвилин до 60-70°C. До вищезгаданого розчину додали за 10 хвилин по краплях розчин перманганату калію (150мг, 0,973ммоль) у воді (5мл). Реакційну суміш нагрівали до 60-70°C протягом 30 хвилин, потім профільтрували в гарячому стані через цеолітний шар. Фільтрат підкислили, після чого відбулося випадання осаду, який відфільтрували і промили водою, в результаті одержали 4-дифторметокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбонову кислоту (100мг) у вигляді білої твердої речовини; темп. пл. >270°C.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.61 (t, 1H, J=72 Hz), 7.60 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 13.80 (s, 1H).

Етап 8: N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-нітро дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Розчин 4-дифторметокси-8-нітро дибензо[b,d]фуран-1-карбонової кислоти (100мг, 0,30ммоль) у суміші бензолу (2мл) і свіжоперегнаного тіонілхлориду (2мл) нагрівали до температури рефлюксу протягом 4 годин. Надлишок тіонілхлориду видалили під вакуумом, в результаті одержали відповідний тіонілхлорид.

До попередньо промитої суспензії гідриду натрію (25мг, 60% масляна дисперсія) у ДМФ (3мл) додали по краплях розчин 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (53мг, 0,30ммоль) у ДМФ (2мл) при -10°C. До реакційної суміші додали попередньо охолоджений розчин вищезгаданого хлорангідриду (0,30ммоль) у ТГФ (5мл), після чого реакційну масу перемішували при -10°C протягом 30 хвилин. Реакцію погасили сольовим розчином, розбавили водою і відфільтрували неочищений осад, що утворився, який очистили колонковою хроматографією на силікагелі з використанням у якості елюенту 10% ацетону в хлороформі; в результаті одержали 100мг N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору, темп. пл. >270°C.

IR (KBr): 3213, 2926, 1664, 1555, 1526, 1488, 1339, 1285, 1199, 1090, 904. 823cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.63 (t, 1H, J=72

Hz), 7.77 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H, J= 9.3 Hz, 2.4 Hz), 8.86 (s, 2H), 9.39 (d, 1H, J=2.7 Hz), 11.21 (s, 1H).

Етап 9: N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-амін-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

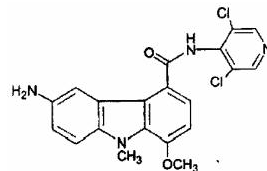
Суміш N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (етап 8) (100мг), метанолу (10мл) і 10% Pd/3 (10мг) гідрогенізували при 60psi протягом 12 годин. Реакційну суміш профільтрували через цеолітний шар, під розрідженням видалили розчинник метанол; в результаті одержали N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-аміно-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини, темп. пл. >270°C.

IR (KBr): 3436, 3360, 3185, 2921, 1659, 1555, 1484, 1391, 1292, 1195, 1133, 1055, 910, 811, 674cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 5.14 (brs, 2H), 6.86 (dd, 1H, J=8.7 Hz, 2.4 Hz), 7.53 (t, 1H, J=72 Hz), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.80 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.80 (s, 2H), 10.96 (s, 1H).

Напівпродукт 3

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-аміно-9H-4-карбазолкарбоксамід



Етап 1: іметил-3-(2-бром-4-нітроанілін)-4-метоксibenzoат

3-аміно-4-метокси-метилбензоат (3,5мг, 0,0193ммоль) (технічний) розчинили в ДМФ (20мл) і додали до суспензії гідриду натрію (60% дисперсія) (1,54гм, 0,0386ммоль) у ДМФ (20мл). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, потім при 0°C за 10 хвилин додали розчин 3-бром-4-фторнітробензол (5,05гм, 0,0231ммоль) у ДМФ (20мл). Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію погасили сольовим розчином і розбавили суміш крижаною водою (500мл); осад, що утворився, відфільтрували, висушили і одержали неочищений продукт. Продукт очистили колонковою хроматографією з використанням у якості елюенту 40% етилацетату в петролейному ефірі; в результаті одержали чистий продукт у вигляді жовтої твердої речовини.

IR (KBr): 3363, 3103, 3005, 2952, 2951, 1720, 1600, 1581, 1506, 1492, 1443, 1327, 1295, 1255, 1144, 1117, 1103, 1020, 1003, 824, 760, 743cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.50 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.29 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J=7.2 Hz), 8.03 (d, 1H, J=7.2 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

Етап 2: метил-1-метокси-6-нітро-9H-карбазолкарбоксилат

Метил-3-(2-бром-4-нітроанілін)-4-метоксibenzoат (3гм, 0,0093ммоль), безводний карбонат натрію (2,96гм, 0,0275ммоль) і ацетат паладію (II) (1гм, 0,0046ммоль) у диметилформаміді (60мл) нагрівали і перемішували в атмосфері азо-

ту при 140°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолодили і профільтрували крізь цеолітний шар. До охолодженої реакційної суміші додали воду (90мл) Осад, що утворився підкислили, відфільтрували і промили водою. В результаті одержали продукт у виді твердої речовини жовтого кольору (3,4гм)

IR (KBr): 3404, 3133, 3017, 2964, 1724, 1626, 1615, 1571, 1513, 1461, 1435, 1318, 1267, 1231, 1200, 1070, 920, 741cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 3.99 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 7.24 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.67 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.34 (dd, 1H, J=8.7 and 2.4 Hz), 9.05 (d, 1H, J=2.4 Hz), 12.57 (s, 1H).

Етап 3: метил-1-метокси-9-метил-6-нітро-9Н-4-карбазолкарбоксилат

До суспензії гідриду натрію (104мг, 0,0052моль) додали за 10 хвилин метил-1-метокси-6-нітро-9Н-4-карбазолкарбоксилат (1гм, 0,0026моль), який розчинено у ДМФ (10мл) при кімнатній температурі. Розчин метиліодиду (549мг, 0,0039моль) у ДМФ (10мл) додали до реакційної суміші і перемішували її ще протягом 1 години. Потім реакцію погасили додаванням сольового розчину і розбавили реакційну суміш водою. Осад, що утворився, підкислили, потім відфільтрували, в результаті одержали тверду речовину жовтого кольору.

IR (KBr): 3131, 2943, 2846, 1730, 1618, 1572, 1514, 1438, 1324, 1251, 1136, 1068, 1017, 809, 740cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 3.97 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 7.22 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.75 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.95 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.34 (dd, 1H, J=8.7 and 2.4 Hz), 9.90 (d, 1H, J=2.4Hz).

Етап 4: 1-метокси-9-метил-6-нітро-9Н-4-карбазолкарбонова кислота

Приготували суспензію метил-1метокси-9-метил-6-нітро-9Н-4-карбазолкарбоксилату (500мг) у метанолі (15мл) і додали 1М NaOH (10мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після випару метанолу сполуку розбавили водою, потім додали..HCl. Осад відфільтрували, в результаті одержали тверду речовину коричневого кольору.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 4.06 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 7.24 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.82 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.95 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.36 (dd, 1H, J=9.0 and 2.4 Hz), 10.03 (d, 1H, J=2.4Hz), 13.01(bre, 1H).

Етап 4а: 1-метокси-9-метил-6-нітро-9Н-4-карбазолкарбонової кислоти хлорангідрид

Приготували суспензію 1-метокси-9-метил-6-нітро-9Н-4-карбазолкарбонової кислоти (300мг) у свіжоперегнаному тіонілхлориді (2мл), нагрівали до температури рефлюкса протягом 4 годин. Надлишок тіонілхлориду видалили під вакуумом і одержали відповідний хлорангідрид, який безпосередньо використовували на наступному етапі синтезу.

Етап 5: N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-нітро-9Н-4-карбазолкарбоксамід

До попередньо промитої суспензії гідриду натрію (100мг, 2,5екв., 0,0025: 60% масляна дисперсія) у ДМФ (3мл) додали по краплях розчин 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (244мг, 0,0015моль) у ДМФ (3мл) при температурі -10°C. До реакційної

суміші додали в один прийом попередньо охолоджений розчин вищезгаданого хлорангідриду) у ТГФ (5мл) при температурі -50°C і перемішували вміст при -50°C впродовж 1 години. Реакцію погасили додаванням сольового розчину, розбавили водою і відфільтрували; в результаті одержали N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-нітро-9Н-4-карбазолкарбоксамід у виді жовтої твердої речовини (250мг); темп. пл. >250°C.

IR(KBr): 3432, 3199, 2936, 2841, 1662, 1575, 1513, 1479, 1398, 1323, 1313, 1275, 1254, 1095, 1067,1018, 809, 745cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 4.08 (s, 3H), 4.25 (s, 3H), 7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.36 (dd, 1H, J=9.0 and 2.4 Hz), 8.84 (s, 2H), 10.03 (d, 1H, J=2.4 Hz), 10.89 (s, 1H).

Етап 6: N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-аміно-9Н-4-карбазолкарбоксамід

Приготували суспензію N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-нітро-9Н-4-карбазолкарбоксаміда (250мг) у ДМФ (20мл) і метанолі (10мл), додали до суспензії нікель Ранея (25мг, 10% вага/вага) і проводили відновлення при підвищеному тиску (60psi) впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш профільтрували через цеоліт, і після випару ДМФ утворилася тверда речовина зеленого кольору, яку промили водою і одержали в результаті 1М-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-аміно-9Н-4-карбазолкарбоксамід. Перевірено реакцією і нінгідрином.

Сполучення без додаткового очищення використовували при синтезі сполучення по прикладах 54, 55, 56 і 57.

Репрезентативні сполучення по даному винаходу ніяк не обмежують даного винаходу і представлені в Таблиці 1 загальною структурною формулою (1А).

Приклад 1

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-метансульфонамід-добензо-[b,d]-фуран-1-карбоксамід

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-аміно-добензо-[b,d]-фуран-1-карбоксамід (100мг, 0,249ммоль) (напівпродукт 1) обробили метансульфонілхлоридом (24мг, 0,299ммоль) у ТГФ (10мл), який містить піридин (23мг, 0,299ммоль) при 0°C і витримували до нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після випару ТГФ осад промили насиченим розчином бікарбонату натрію і водою. Отриману тверду речовину очистили колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 30% суміш ацетону і хлороформу; в результаті одержали 30мг N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-метансульфонамід-добензо-[b,d]-фуран-1-карбоксаміду у виді білої твердої речовини; темп. пл. 315°C.

IR (KBr): 3272, 3147, 2925, 1661, 1607, 1490, 1393, 1313, 1288, 1145, 1101, 810cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.91 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.35 (d, 1H J=8.4 Hz), 7.44 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.73 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.80 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 9.65 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

Сполуки по прикладах 2 і 3 синтезували в

умовах, аналогічних умовам по прикладу 1, за винятком застосування відповідного заміщеного сульфонілхлориду замість метансульфонілхлориду.

#### Приклад 2

N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-(N,N-диметилсульфонамід)-дibenзо-[b,d]фуран-1-карбоксамід

IR (KBr): 3370, 2922, 1675, 1608, 1483, 1278, 1147, 963, 899, 801, 701 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.65 (s, 6H), 4.07 (s, 3H), 7.33 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.43 (dd, 1H, J=8.7 and 1.8 Hz), 7.68 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.88 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.31 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.77 (s, 2H), 9.82 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).

#### Приклад 3

N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-(етансульфонамід)-дibenзо-[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.19 (t, 3H, J=7.2 Hz), δ 2.99 (q, 2H, J=7.5 Hz), δ 4.07 (s, 3H), δ 7.36 (d, 1H, J=8.4 Hz), δ 7.41 (dd, 1H, J=8.7 Hz and J=2.4 Hz), δ 7.72 (d, 1H, J=8.7 Hz), δ 7.91 (d, 1H, J=8.4 Hz), δ 8.32 (d, 1H, J=2.4 Hz), δ 8.77 (s, 2H), δ 9.73 (s, 1H) δ 10.80 (s, 1H).

IR (KBr) 3304, 2968, 2933, 1680, 1608, 1484, 1461, 1332, 1282, 1196, 1143, 1101, 1022, 957, 810, 780 cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 4

N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо-[b,d]фуран-1-карбоксамід

N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-аміно-дibenзо-[b,d]фуран-1-карбоксамід (100мг, 0,249ммоль) (напівпродукт 1) обробили ацетилхлоридом (22мг, 0,299ммоль) у ТГФ (10мл), що містить піридин (23мг, 0,299ммоль) при 0°C і витримали до нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після випару ТГФ осад промили насиченим розчином бікарбонату натрію і водою. Тверду речовину, що отримали, очистили колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюєнту 30% суміш ацетону і хлороформу, в результаті одержали 25мг N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо-[b,d]фуран-1-карбоксаміда у виді білої твердої речовини темп. пл. 252°C.

IR (KBr): 3271, 2961, 2925, 2852, 1660, 1607, 1542, 1499, 1468, 1392, 1285, 1261, 1101, 1021, 805 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.01 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.65 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.93 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 10.06 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)

Сполучення за прикладами 5, 6, 7, 8, 11, 12 і 13 синтезували в умовах, аналогічних умовам за прикладом 4, за винятком застосування відповідного заміщеною хлорангідриду замість ацетилхлориду.

#### Приклад 5

N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-(3-хлорпропілкарбоксамід)-дibenзо-[b,d]фуран-1-карбоксамід

IR (KBr): 3244, 2940, 1655, 1606, 1543, 1493, 1446, 1393, 1283, 1222, 1199, 1090, 1022, 936, 810, 722, 670, 575 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.00 (m, 2H), 2.50

(t, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.07 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.68 (d, 1H, J=8.7 Hz) 7.94 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.94 (d, 1H, J=8.7 Hz) 8.44 (s, 1H, J=2.4 Hz) 8.76 (s, 2H), 10.12 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

#### Приклад 6

N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-етилкарбоксамід-дibenзо-[b,d]фуран-1-карбоксамід

IR (KBr): 3302, 2937, 1649, 1607, 1500, 1392, 1196, 1103, 809, 723 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.10 (t, 2H), 2.34 (q, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.33 (d, 1H, J=9 Hz), 7.66 (d, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 8.44 (s, 1H, J=2.4 Hz), 8.75 (s, 2H), 9.95 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).

#### Приклад 7

N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-бутилкарбоксамід-дibenзо-[b,d]фуран-1-карбоксамід

IR (KBr): 3327, 3201, 29S8, 1647, 1606, 1522, 1495, 1444, 1395, 1289, 1197, 1099, 1025, 936, 806, 779, 670, 540 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.22 (s, 9H), 4.07 (s, 3H), 7.33 (d, 1H, J=9 Hz), 7.66 (d, 1H) 7.79 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.93 (d, 1H, J=9 Hz), 8.51 (s, 1H, J=2.4 Hz), 8.75 (s, 2H) 9.38 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

#### Приклад 8

N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-метокси-8-етоксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

IR (KBr): 3349, 3214, 2928, 1753, 1708, 1671, 1606, 1392, 1281, 1199, 1183, 1022, 806, 685 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.33 (t, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.37 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.75 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.88 (d, 1H, J=9 Hz), 7.95 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.69 (s, 1H, J=1.8 Hz) 8.77 (s, 2H,) 10.78 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

#### Приклад 9

N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-гідроксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Сполучення синтезували шляхом гідролізу N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-етоксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (Приклад 8) з використанням гідроксиду калію (Зекв.) в метанолі.

Темп. пл. >250°C.

Отримане сполучення безпосередньо використовували для приготування речовини за прикладом 10 без додаткової ідентифікації.

#### Приклад 10

Натрієва сіль N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-гідроксикарбоніл карбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміда

Сполучення синтезували з N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-гідроксикарбоніл карбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (приклад 9) з використанням 1% метанольного гідроксиду натрію (1,0екв.).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 4.08 (s, 3H), 7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.68 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.92 (d, 2H), 8.62 (s, 1H) 8.74 (s, 2H,) 10.19 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

#### Приклад 11

N-(3,5-дихлорпіриділ-4-ил)-4-метокси-8-(фур-2-ил-карбоксамід)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

IR (KBr): 3247, 2925, 1660, 1606, 1566, 1548,

1491, 1465, 1391, 1333, 1221, 1091, 1021, 890, 814, 768, 611 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 4.08 (s, 3H), 6.68 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.74 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.95-7.89 (m, 3H), 8.66 (s, 1H, J=1.8 Hz), 8.76 (s, 2H) 10.36 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

#### Приклад 12

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(циклопропілкарбоніламіно)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.77 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 7.36 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.69 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.80 (m, 2H), 8.47 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.79 (s, 2H) 10.34 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

IR (KBr) 3290, 3164, 1650, 1546, 1492, 1398, 1292, 1198, 1100, 960, 812, 640 cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 13

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(N,N-дициклопропілкарбоніламіно)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.98 (m, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 2.12 (m, 1H) 4.07 (s, 3H), 7.19 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.58 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.68 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.28 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 10.40 (s, 1H).

IR (KBr) 3311, 3059, 3009, 2843, 1711, 1677, 1631, 1607, 1556, 1470, 1393, 1314, 1297, 1282, 1197, 1173, 1105, 1016, 810, 648 cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 14

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-трифторацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-аміно-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (100мг, 0,249ммоль) (напівпродукт 1) обробили трифтороцтовим ангідридом (57мг, 0,27ммоль) у дихлорметані (5мл), що містить піридин (23мг, 0,299ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. Після випару дихлорметану осад розтирали з холодною водою, в результаті утворилася тверда речовина білого кольору. Осад відфільтрували і очистили колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 6% суміш ацетону і хлороформу; одержали 30мг N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-трифторацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміда у вигляді білої твердої речовини; темп. пл. >300°C.

IR (KBr): 3281, 1717, 1668, 1608, 1500, 1394, 1290, 1203, 1154, 1099, 1024, 901, 809, 651 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 4.09 (s, 3H), 7.38 (d, 1H, J=9 Hz), 7.80 (d, 1H), 7.89 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.67 (s, 1H, J=1.8 Hz), 8.76 (s, 2H), 10.77 (s, 1H), 11.42 (s, 1H).

#### Приклад 15

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-етоксикарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-аміно-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (100мг, 0,249ммоль) (напівпродукт 1) обробили етилхлорформатом (40мг, 0,374ммоль) у ТГФ (10мл), що містить піридин (29мг, 0,374ммоль) при 0°C і витримали до нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній тем-

пературі протягом 30 хвилин. Після випару ТГФ осад промили водою. Тверду речовину, що отримали, очистили колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 10% суміш ацетону і хлороформу; в результаті одержали 40мг N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-етоксикарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору; темп. пл. 274°C.

IR (KBr): 3244, 3074, 2970, 2928, 1733, 1674, 1600, 1578, 1550, 1479, 1391, 1278, 1236, 1210, 1102, 1062, 803 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.24 (t, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 7.32 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.60-7.67 (d, 2H), 7.88 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.45 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.62 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

Сполучення за прикладами 16 і 17 синтезували при умовах, аналогічних умовам реакції за прикладом 15, за винятком використання відповідного заміщеного хлорформату замість етил хлорформату.

#### Приклад 16

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-ізобутилоксикарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.91 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.84-1.96 (m, 1H), 3.84 (d, J=6.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.69 (s, 2H), 10.78 (s, 1H)

IR (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 3318, 3175, 2960, 1688, 1293, 1102.

#### Приклад 17

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-феноксикарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.09 (s, 3H), δ 7.12 (d, 1H, J=8.4 Hz), δ 7.23-7.47 (m, 5H), δ 7.73 (d, 1H, J=9.0 Hz), δ 7.80 (d, 1H, J=8.7 Hz), δ 8.02 (d, 1H, J=8.7 Hz), δ 8.31 (d, 1H, J=6.4 Hz), δ 8.97 (s, 2H), δ 10.45 (s, 1H).

IR (KBr) 3358, 2918, 1777, 1750, 1610, 1560, 1493, 1391, 1284, 1235, 1192, 1003, 803, 619 cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 18

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-циклопропілетоксикарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Розчин циклопропілметанолу (70мг, 0,273ммоль) у ТГФ (3мл) охолодили до -30°C. До цього розчину додали триетиламін (37мг, 0,374ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин. До названого розчину додали розчин трифосгену (73мг, 0,249ммоль) у ТГФ (3мл) при -30°C і перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Далі цей розчин додали до суспензії N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-аміно-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміда (100мг, 0,249ммоль) (напівпродукт 1) і триетиламіна в ТГФ (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після випару ТГФ осад промили водою. Тверду речовину, що отримали, очистили колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 10% суміш ацетону і хлороформу; в результаті одержали 15мг N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-циклопропілметоксикарбоксамід-

дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у виді твердої речовини білого кольору; темп. пл. 272°.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.29(q, 2H, J=6.0 Hz), δ 0.52 (q, 2H, J=6.3 Hz), δ 1.14 (m, 1H), δ 3.88 (d, 2H, J=7.2 Hz), δ 4.06 (s, 3H), δ 7.32 (d, 1H, J=8.1 Hz), δ 7.60 (d, 1H, J=8.4 Hz), δ 7.66 (d, 1H, J=8.7 Hz), δ 7.90 (ds, 1H, J=8.1 Hz), δ 8.48 (d, 1H, J=2.4), δ 8.76 (s, 2H), δ 9.69 (s, 1H), δ 10.75 (s, 1H).

IR (KBr) 2960, 2735, 1672, 1596, 1473, 1461, 1323, 1271, 1180, 1113, 1089, 1001, 945, 817, 767cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 19

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-трифторметилметоксикарбоксамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Сполучення синтезували при умовах, аналогічних умовам реакції за прикладом 17, за винятком використання 2,2,2-трифторетанолу замість циклопропілметанолу, темп. пл. >250°C.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.07 (s, 3H), 4.77 (q, 2H, J=9.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.63 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.72 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.93 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.52 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 10.18 (brs, 1H), 10.76 (s, 1H).

IR (KBr) 3342, 2921, 1670, 1640, 1547, 1482, 1389, 1284, 1256, 1184, 954, 810, 758cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 20

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-N,N-диетиламінокарбоксамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Етап 1. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-феноксикарбоксамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-аміно-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід (400мг, 0,99ммоль) (напівпродукт 1) обробили феніл хлорформатом (190мг, 1,09ммоль) у ТГФ (15мл), що містить піридин (0,5мол) при 0°C і витримали до нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після випару ТГФ осад промили водою і гарячим етанолом, в результаті одержали 400мг N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-феноксикарбоксамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміда у виді твердої речовини білого кольору, яку використовували в наступному етапі синтезу.

Етап 2. N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-N,N-диетиламінокарбоксамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

До N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-феноксикарбоксамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (за етапом 1) (100мг, 0,19ммоль), розчиненому в ДМСО (2,0мл). повільно додали розчин N,N-диетиламіну (20мг, 0,28ммоль) у ДМСО (1мл) Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при 50°C, потім остудили до кімнатної температури і розбавили крижаною водою (25мл). Осад, що виділився, відфільтрували, висушили і очистили колонковою хроматографією на силікагелі з використанням якості елюенту 10% метанолу в хлороформі; в результаті одержали 45мг N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-N,N-диетиламінокарбоксамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини; темп. пл. >250°C.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.08 (t, 6H, J=7.2 Hz), δ 3.25 (q, 4H, J=5.1 Hz), δ 4.06 (s, 3H), δ 7.31 (d, 1H, J=8.4Hz), δ 7.59 (s, 2H), δ 7.90 (d, 1H, J=8.4 Hz), δ 8.32 (s, 1H), δ 8.75 (s, 2H), δ 10.74 (s, 1H).

IR (KBr) 3357, 2932, 1673, 1631, 1552, 1474, 1396, 1285, 1198, 1101, 952, 805, 670cm<sup>-1</sup>.

Сполучення за прикладами 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28 і 29 синтезували в умовах, що є аналогічними умовам реакції за етапом 2 прикладу 21, за винятком використання відповідного первинного чи вторинного аміну замість N,N-диетиламіну.

#### Приклад 21

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-циклопентиламінокарбоксамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.355 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.81(m, 2H) 3.94 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 6.03 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.11 (1H), 8.43 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 10.8 (s, 1H)

IR (KBr): 3311, 3142, 2957, 1658, 1633, 1564, 1491, 1477, 1295, 1223, 1198, 1101, 1025, 806cm<sup>-1</sup>.

Mass: (M+H) =513.3

#### Приклад 22

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(N-метилпіперазин-4-ил-карбоксамід)-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.23 (s, 3H), 2.50 (brm, 4H), 3.43 (brm, 4H), 4.08 (s, 3H), 7.34 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.95 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 10.77 (s, 1H).

IR (KBr) 3358, 2919, 1667, 1635, 1556, 1593, 1479, 1397, 1285, 1241, 1106, 1002, 802.619cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 23

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(N-метилпіперазин-4-ил-карбоксамід)-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Сполучення синтезували з N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(N-метилпіперазин-4-ил-карбоксамід)-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду реакцією з метанольним HCl Темп. пл. >250°.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.77 (d, 3H, J=4.2 Hz), 3.02 (m, 2H), 3.24-3.43 (brm, 4H), 4.08 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.89 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.37 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.63 (s, 2H), 11.23 (s, 1H).

#### Приклад 24

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(4-гідроксипіперидин-1-ил-карбоксамід)-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.75 (brs, 1H), 7.34 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.94 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.35 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 10.77 (s, 1H).

IR (KBr) 3349, 2912, 1662, 1636, 1561, 1596, 1480, 1391, 1285, 1244, 1113, 1005, 811, 621cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 25

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(морфол-4-ил-карбоксамід)-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.40 (t, 4H, J=5.1 Hz), δ 3.58 (t, 4H, J=5, 1Hz), δ 4.06 (s, 3H), δ 7.32 (d, 1H, J=8.4Hz), δ 7.61 (s, 2H), δ 7.93 (d, 1H, J=8.4 Hz), δ 8.33 (s, 1H), δ 8.66 (s, 1H), δ 8.75 (s, 2H), δ 10.75 (s, 1H).

IR (KBr) 3345, 2911, 2782, 1665, 1642, 1551,



1479, 1397, 1278, 1251, 1187, 1026, 945, 810, 761,  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 26

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-ізопропіламіно карбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.08 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.23 (m, 1H), 1.31 (d, 2H, J=6.6 Hz), 4.07 (s, 3H), 7.33 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.66 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.72 (dd, 1H, J=9.3 Hz and J=2.1 Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.39 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.75 (s, 2H), 9.68 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

IR (KBr) 3354, 2927, 1668, 1638, 1552, 1491, 1396, 1280, 1251, 1196, 951, 802, 761,  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 27

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-n-гексиламіно карбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85 (t, 3H), 1.23 (m, 8H), 3.1 (q, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.96 (t, 1H), 7.30 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.60 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.90 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 10.76 (s, 1H).

IR (KBr) 3360, 2938, 1667, 1634, 1582, 1478, 1398, 1284, 1241, 1196, 953, 803, 671,  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 28

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-етиламіно карбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.07-3.12 (q, 2H), 4.07 (s, 3H), 5.96 (t, J=6 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.3 Hz, 8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.81 (s, 2H).

IR (KBr): 3322, 3146, 1657, 1637, 1294, 1101,  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 29

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-метиламіно карбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.63 (d, J=4.8 Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.86-5.89 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.16 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.81 (s, 2H).

IR (KBr): 3337, 3149, 1659, 1637, 1295, 1098,  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 30

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-метансульфонамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-аміно-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (70мг, 0,159ммоль) (напівпродукт 2) обробили метансульфоніл хлоридом (22мг, 0,194ммоль) у ТГФ (10мл), що містить піридин (0,5мл) при 0°C і витримали до нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після випару ТГФ осад промили насиченим розчином бікарбонату натрію, водою. Твердий осад, що утворився, очистили колонковою хроматографією на силікагелі з використанням у якості елюенту 12% суміші ацетон-хлороформ; в результаті одержали 37мг N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-метансульфонамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у виді білої твердої речовини; темп.

пл. >250°.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.95 (s, 3H), 7.5 (dd, 1H, J=8.7 Hz and J=2.4 Hz), 7.58 (t, 1H, J=72 Hz), 7.6 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.85 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.93 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.30 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.82 (s, 2H), 9.77 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).

IR (KBr) 3323, 2926, 1698, 1636, 1489, 1396, 1283, 1266, 1142, 1040, 812, 621,  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 31

Натрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-метансульфонамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду

Сполучення синтезували з N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-метансульфонамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (приклад 30) реакцією з 1% метанольним підоксидом натрію (1,0екв.).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.95 (s, 3H), 7.26 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.40 (t, 1H, J=72 Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.95 (d, 1H, J=9.3 Hz), 8.19 (s, 2H), 8.68 (brs, 1H), 9.66 (brs, 1H).

IR (KBr) 2920, 1651, 1524, 1463, 1391, 1278, 1194, 1105, 1005, 882, 815  $\text{cm}^{-1}$ .

Сполуки за прикладами 32 і 33 синтезували в умовах, аналогічних умовам реакції за прикладом 30, за винятком використання відповідного заміщеного сульфонілу хлориду замість метансульфонілу хлориду.

#### Приклад 32

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-етансульфонамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.19 (t, 3H, J=12 Hz), 3.03 (q, 2H, J=7.2 Hz), 7.49 (dd, 1H, J=8.7 Hz and J=2.1 Hz), 7.58 (t, 1H, J=73 Hz), 7.81 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.93 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.29 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.82 (s, 2H), 9.85 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).

IR (KBr): 3264, 2988, 1672, 1590, 1562, 1472, 1256, 1192, 1134, 1028, 973, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 33

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-N,N-диметиламіносульфонамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.7 (s, 6H), 7.49 (dd, 1H, J=8.7 Hz and J=2.1 Hz), 7.57 (t, 1H, J=73 Hz), 7.59 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.81 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.28 (s, 2H), 9.93 (s, 1H), 11.05 (s, 1H).

IR (KBr) 3274, 3012, 1660, 1602, 1579, 1483, 1279, 1200, 1121, 1009, 823, 623  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 34

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-аміно-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (70мг, 0,159ммоль) (напівпродукт 2) обробили ацетилхлоридом (22мг, 0,299ммоль) у ТГФ (10мл), що містить піридин (0,5мл) при 0°C і витримали до нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після випару ТГФ осад промили насиченим розчином бікарбонату натрію, 5% HCl, водою. Твердий осад, що утворився, очистили колонковою хроматографією на силікагелі з використанням у якості елюенту 10% суміші ацетон-хлороформ; в результаті одержали 25мг N-(3,5-

дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у виді білої твердої речовини; темп. пл. 234°.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.15 (s, 3H), 7.4 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.56 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.77-7.86 (m, 3H), 8.36 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.81 (s, 2H), 10.25 (s, 1H).

IR (KBr) 3344, 2924, 1727, 1712, 1686, 1555, 1390, 1367, 1288, 1269, 1116, 1047, 822, 584cm<sup>-1</sup>.

Сполучення за прикладами 35, 36, 37 і 40 синтезували в умовах, аналогічних умовам реакції, за прикладом 34, за винятком використання відповідного заміщеною хлорангідриду замість ацетилхлориду.

#### Приклад 35

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-(1-хлорпропілкарбоксамід)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.12 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J=12 Hz), 3.75 (t, 2H, J=6.9 Hz), 7.61 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.63 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.79 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.18 (dd, 1H, J=9.3 Hz and J=2.4 Hz), 8.65 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.82 (s, 2H), 10.35 (s, 1H).

IR (KBr) 3281, 3156, 2987, 1664, 1650, 1526, 1496, 1381, 1284, 1217, 1146, 1110, 814, 677cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 36

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-циклопропілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.78 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.58 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.76 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.94 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.02 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.44 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 10.40 (s, 1H), 11.02 (s, 1H).

IR (KBr) 3289, 3143, 1660, 1650, 1528, 1494, 1400, 1279, 1195, 1150, 1106, 1056, 819cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 37

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-етоксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.57 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.84 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.86-7.96 (m, 2H), 8.69 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.81 (s, 2H), 11.04 (s, 2H).

IR (KBr) 3206, 3107, 2987, 1759, 1702, 1669, 1548, 1499, 1384, 1296, 1279, 1222, 1191, 1118, 1055, 810cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 38

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-гідроксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Сполучення синтезували шляхом гідролізу N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-етоксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (приклад 37) у присутності гідроксиду калію (Зекв.) у метанолі.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.58 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.86 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.91-7.96 (m, 2H), 8.76 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.81 (s, 2H), 10.97 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

#### Приклад 39

Натрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-гідроксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміда

Сполучення синтезували з N-(3,5-дихлорпірид-

4-ил)-4-дифторметокси-8-

гідроксикарбонілкарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (приклад 38) реакцією з етанольним етоксидом натрію (2,0екв.)

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.30 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.42 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.65 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.06 (dd, 1H, J=9.0 and 1.8 Hz), 8.21 (s, 2H), 9.08 (d, 1H, J=2.4 Hz), 10.08 (s, 1H).

#### Приклад 40

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-фур-2-ил-карбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.68 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.35 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.59 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.82 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.93-7.99 (m, 3H), 8.66 (s, 1H, J=1.8 Hz), 8.81 (s, 2H), 10.44 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

IR (KBr) 3288, 3031, 1651, 1586, 1556, 1518, 1498, 1386, 1281, 1193, 1117, 1046, 809. 750cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 41

N1-феніл-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Етап 1: N1-феніл-4-метокси-8-нітро-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Реакцію взаємодії 4-метокси-8-нітро дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксилат хлориду (200мг, 0,696ммоль) (за етапом 5а синтезу напівпродукту 1) з аніліном (2екв.) у ТГФ (10мл) у присутності діізопропілетиламіну (Зекв.) проводили при кімнатній температурі протягом 16 годин. Жовту суспензію відфільтрували і отриманий твердий осад промили 5% HCl і водою; в результаті одержали 110мг

N1-феніл-4-метокси-8-нітро-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у виді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.15 (s, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.80 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).

Етап 2: N1-феніл-4-метокси-8-аміно-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N1-феніл-4-метокси-8-нітро-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (100мг) (за етапом 1) відновлювали за допомогою нікелю Ранея (100мг) у метанолі (40мл) і ДМФ (10мл) у присутності гідазин гідрату (5мл) в умовах м'якого рефлюкса протягом 1 години.

Реакційну суміш профільтрували крізь цеоліт і сконцентрували фільтрат під вакуумом. Осад розтирали з водою, в результаті утворилася тверда речовина, яку відфільтрували і висушили; в результаті одержали продукт реакції у виді білої твердої речовини (90мг).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.15 (s, 3H), 5.03 (brs, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 10.43 (s, 1H).

Етап 3: N1-феніл-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N1-феніл-4-метокси-8-аміно-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (69мг, 0,207ммоль) (етап 2) обробили ацетилхлоридом (1,1екв.) у ТГФ (10мл), що містить піридин (1,1екв.) при 0°C і залишили для нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після випару ТГФ осад промили етанолом; в результаті

одержали 40мг N1-феніл-4-метокси-8-ацетамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду виді білої твердої речовини; темп. пл. 252°.

IR (KBr): 3316, 3237, 2937, 1650, 1531, 1596, 1507, 1472, 1439, 1292, 1195, 187, 1100, 809, 753cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.14 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.91 (dd, 1H, J=9.0 and 2.7 Hz), 8.37 (d, 1H, J=2.4 Hz), 10.10 (s, 1H), 10.50 (s, 1H).

#### Приклад 42

N1-(4-метоксифеніл)-4-метокси-8-ацетамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Етап 1: N1-(4-метоксифеніл)-4-метокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Реакцію взаємодії хлорангідриду 4-метокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбонової кислоти (200мг, 0,696ммоль) (за етапом 5а синтезу напів-продукту 1) з 4-метокси-аніліном (2екв.) у ТГФ (10мл) у присутності діізопропілетиламіну (3екв.) проводили при кімнатній температурі протягом 16 годин. Жовту суспензію відфільтрували, і отриманий твердий осад промили 5% HCl і водою; в результаті одержали 153мг N1-(4-метоксифеніл)-4-метокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.90 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 6.99 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).

Етап 2: N1-(4-метоксифеніл)-4-метокси-8-аміно-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N1-(4-метоксифеніл)-4-метокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід (140мг) (за етапом 1) відновлювали за допомогою нікелю Ранея (100мг) у метанолі (40мл) і ДМФ (10мл) у присутності гідрату гідрату (1мл) в умовах м'якого рефлюкса протягом 1 години. Реакційну суміш профільтрували кризь цеоліт, і сконцентрували фільтрат під вакуумом. Осад розтирали з водою, в результаті утворилася речовина, яку відфільтрували і висушили; одержали продукт у вигляді білої твердої речовини (90мг).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.88 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.03 (brs, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 10.43 (s, 1H).

Етап 3: 1-(4-метоксифеніл)-4-метокси-8-ацетамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N1-(4-метоксифеніл)-4-метокси-8-аміно-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід (90мг, 0,248ммоль) (етап 2) обробили ацетилхлоридом (1,1екв.) у ТГФ (10мл), що містить піридин (1,1екв.) при 0°C і залишили для нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після випару ТГФ осад промили етанолом; в результаті одержали 40мг N1-(4-метоксифеніл)-4-метокси-8-ацетамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини; темп. пл. 285°.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.03 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.96 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.65-7.74 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H, J=9.0 and 2.7 Hz), 8.37 (d, 1H, J=2.4 Hz), 10.10 (s, 1H), 10.36 (s, 1H).

IR (KBr) 3256, 2938, 2839, 1645, 1599; 1531,

1514, 1469, 1412, 1291, 1195, 1178, 1099, 1023, 825, 812cm<sup>-1</sup>.

#### Приклад 43

N1-бензил-4-метокси-8-ацетамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Етап 1: N1-бензил-4-метокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Реакцію взаємодії хлорангідриду 4-метокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбонової кислоти (200мг, 0,696ммоль) (за етапом 5а синтезу напів-продукту 1) з бензиламіном (2екв.) у ТГФ (10мл) у присутності діізопропілетиламіну (3екв.) проводили при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суспензію відфільтрували, і отриманий твердий осад промили 5% HCl і водою; в результаті одержали 170мг N1-бензил-4-метокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.08 (s, 3H), 4.62 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.18-7.23 (m, 5H), 7.84 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.42 (dd, J=8.4 and 2.4 Hz), 9.14 (brt, 1H), 9.58 (d, 1H, J=2.4 Hz).

Етап 2: N1-бензил-4-метокси-8-аміно-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Із N1-бензил-4-метокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (125мг, 0,33ммоль) (за етапом 1) і порошку заліза (56мг, 1,0ммоль) приготували суспензію в 50% водному етанолі (10мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин. Потім до реакційної суміші додали розчин концентрованої HCl (7ul у 5мл 50% водяного етанолу) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Гарячу реакційну суміш профільтрували через цеоліт, довели реакцію фільтрату до основної додаванням 15% етанольного KOH, профільтрували і сконцентрували фільтрат під вакуумом. Осад розтирали з водою; одержали тверду речовину, яку відфільтрували і висушили; в результаті одержали продукт у вигляді білої твердої речовини (90мг), темп. пл. 228°.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.99 (s, 3H), 4.57 (d, 2H), 4.97 (brs, 2H), 6.80 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H), 7.51-7.59 (m, 2H), 9.01 (t, 1H).

Етап 3: N1-бензил-4-метокси-8-ацетамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N1-бензил-4-метокси-8-нітро-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксамід (80мг, 0,23ммоль) (етап 2) обробили ацетил хлоридом (1,1екв.) у ТГФ (10мл), що містить піридин (1,0екв.) при 0° і залишили для нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш відфільтрували, фільтрат сконцентрували. Осад розтирали і етанолом; в результаті одержали 63мг N1-бензил-4-метокси-8-ацетамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини, темп. пл. 264-265°.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.07 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.64 (d, 2H), 7.87 (dd, 1H, J=8.7 and 2.7 Hz), 8.54 (d, 1H, J=2.7 Hz), 9.09 (t, 1H), 10.14 (s, 1H).

IR (KBr) 3313, 3261, 3035, 2925, 2844, 1660, 1637, 1626, 1530, 1506, 1287, 1227, 1192, 1103,

1025, 810, 741, 696 $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 44

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(етиламінотіокарбоксамід)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Приготували суспензію N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-аміно-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (100мг, 0,249ммоль) (напівпродукт 1) у ТГФ (2мл), потім додали піридин (29мг, 0,37ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім додали розчин етилїзоціанату (32мг, 0,374ммоль) у ТГФ (2мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3-4 днів. Після випару ТГФ осад розмішали у воді (5мл). Після фільтрування отриманий осад очистили колонковою хроматографією на силікагелі з використанням якості елюенту 15% ацетон-хлороформеної суміші; в результаті одержали 40мг N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(етиламінотіокарбоксамід)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини, темп. пл. 260°.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.29 (t, 3H), 3.24 (q, 2H), 4.14 (s, 3H), 7.34 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.59 (m, 3H), 7.70 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.89 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.45 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).

IR (KBr) 3434, 3200, 3049, 2928, 1656, 1606, 1553, 1493, 1394, 1286, 1257, 1099, 803 $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 45

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(n-бутиламінотіокарбоксамід)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92 (t, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 7.34 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.65 (m, 2H), 7.91(d, 1H, J=8.1Hz), 8.24 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.44 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

IR (KBr) 3195, 2928, 1658, 1606, 1549, 1480, 1393, 1283, 1257, 1194, 1100, 1021, 807 $\text{cm}^{-1}$ .

#### Приклад 46

N1-пірид-3-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Етап 1: N1-пірид-3-ил)-4-метокси-8-нітро-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Реакцію взаємодії хлорангідриду 4-метокси-8-нітро-дibenзо[b,d]фуран-1-карбонової кислоти (600мг, 1,92ммоль) (за етапом 5а синтезу напівпродукту 1) з 3-амінопіридином (1,1екв.) у ТГФ (20мл) у присутності діізопропілетиламіну (0,5мл) проводили при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суспензію відфільтрували, отриманий твердий осад промили 5% HCl і водою; в результаті одержали 500мг N1-(пірид-3-ил)-4-метокси-8-нітро-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.15 (s, 3H), 7.44 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 8.26 (d, 1H, J=7.5 Hz), 8.35 (d, 1H, J=4.5 Hz), 8.46 (dd, 1H, J=9.0, 2.7 Hz), 8.95 (s, 1H), 9.37 (d, 1H, J=2.7 Hz), 10.77 (s, 1H).

Етап 2: N1-(пірид-3-ил)-4-метокси-8-аміно-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N1-(пірид-3-ил)-4-метокси-8-нітро-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (500мг) (за етапом 1) відновлювали за допомогою нікелю Ранея (150мг) (30% вага/вага водна суспензія) у метанолі

(10мл) в присутності гідразин гідрату (0,32мл) в умовах м'якого рефлюкса протягом 4 годин. Реакційну суміш профільтрували через цеоліт, і сконцентрували фільтрат під вакуумом. Осад розтирали з водою, в результаті утворилася речовина, яку відфільтрували і висушили; в результаті одержали продукт у вигляді білої твердої речовини (300мг).

Етап 3: N1-(пірид-3-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N1-(пірид-3-ил)-4-метокси-8-аміно-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (100мг, 0,30ммоль) (етап 2) обробили ацетилхлоридом (1,1екв.) у ТГФ (10мл), що містить піридин (1,1екв.) при 0° і залишили для нагрівання до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після випару ТГФ отриманий осад очистили колонковою хроматографією на силікагелі з використанням якості елюенту 25% ацетон-хлороформеної суміші; в результаті одержали 6мг M1-(пірид-3-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини; темп. пл. >250°.

$^1\text{H}$  NMR. (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.31 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.43-7.47 (dd, 1H, J=8.2, 4.8 Hz), 7.68 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.78 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.90 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 9 Hz), 8.22-8.25 (d, 1H), 8.35 (d, 1H, J=3.9 Hz), 8.41 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.98 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

IR (KBr): ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3271, 2922, 1646, 1289, 1102, 803.

#### Приклад 47

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід-N-оксид

Приготували суспензію N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (0,2156гм, 0,49ммоль) (Приклад 4) у дихлорметані. До цієї реакційної суміші додали 0,507гм (2,9ммоль) метаклорпербензойної кислоти (50%), далі нагрівали суміш зі зворотним холодильником протягом 3 годин і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Дихлорметан видалили під вакуумом, отримане сполучення очистили на силікагелевій колонці; в результаті одержали 0,066гм (30%) N-оксиду.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 10.07 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

IR (KBr): 3308, 3118, 2926, 2853, 1656, 1606, 1542, 1489, 1285, 1102, 828 $\text{cm}^{-1}$ .

Mass: (M+H)=460.1

#### Приклад 48

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-метансульфонамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід-N-оксид

Сполучення синтезували в умовах, аналогічних умовам реакції готування сполучення за прикладом 47, за винятком того, що вихідною речовиною є N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-метансульфонамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (0,2гм, 4ммоль) (Приклад 1) замість N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (Приклад 4).

Вихід = 0.04гм (19%).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.93 (s, 3H), 4.082 (s, 3H), 7.373 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 9.7 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).

IR (KBr): -526, 3304, 2926, 2851, 1654, 1606, 1484, 1279, 1235, 1150, 1103, 987, 828  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass: (M+H)=496.1

Приклад 49

N-(пірид-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Розчин N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (60мг) (Приклад 4) і 25-28% водного гідроксиду амонію (3мл) у ТГФ (35мл) гідрогенізували при 50psi у присутності 10% Pd/C (60мг) протягом 24 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш профільтрували через цеоліт, фільтрат сконцентрували. Осад розчинили в DCM, промили водою і сольовим розчином. висушили над безводним сульфатом натрію і сконцентрували. Осад очистили колоновою хроматографією на силікагелі із застосуванням 2-10% метанолу в DCM у якості елюенту; в результаті одержали 21мг (42%) N-(пірид-4-ил)-4-метокси-8-ацетамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у виді білої твердої речовини, темп. пл. 267-268°

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.30 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.68 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.78 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.82 (d, 2H, J=6.6 Hz), 7.88 (dd, 1H, J=1.8 and 8.7 Hz), 8.40 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.52 (d, 2H, J=6.0 Hz), 10.11 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

IR (KBr): 3243, 3140, 2976, 2931, 2844, 1696, 1669, 1633, 1599, 1579, 1509, 1473, 1385, 1330, 1285, 1269, 1202, 1102, 827, 808  $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 50

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-етокси-2-оксо-етиламінокарбоніламіно)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-феноксикарбоксамід-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (Приклад 17) (100мг, 0.19ммоль), розчинили в DMSO (2,0мл) і до названого розчину повільно додали розчин гліцинетилового складного ефіру гідрохлориду (26мг, 0.19ммоль)-і триетиламіну (1,0мл) у DMSO (2,0мл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 5 годин, остиудили до кімнатної температури і розбавили крижаною водою (25мл), потім підкислили 5% соляною кислотою. Тверду речовину, що виділилася в результаті, відфільтрували, висушили очистили хроматографією на силікагелі з використанням у якості елюенту 5% суміші метанолу в хлороформі; в результаті одержали 30мг N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-етокси-2-оксо-етиламінокарбоніламіно)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду у виді білої твердої речовини; темп. пл. >250°

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (t, 3H), 3.87 (d, 2H), 4.08-4.14 (m, 5H), 6.31 (t, 1H), 7.35 (d, m, J=8.7 Hz), 7.65 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.90-7.94 (m, 2H), 8.19 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.79 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

IR (KBr) 3339, 3148, 2959, 1763, 1659, 1640, 1579, 1489, 1392, 1292, 1199, 1159, 1100, 1022, 910, 806  $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 51

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-гідрокси-2-оксо-етиламінокарбоніламіно)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-етокси-2-оксо-етиламінокарбоніламіно)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (Приклад 50) (150мг, 0,28ммоль) піддавали гідролізу з використанням гідроксиду калію (2екв.) у 3мл води і 3мл метанолу протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Осад, що виділився, відфільтрували і промили метанолом, в результаті одержали продукт у виді білої твердої речовини (50мг), темп. пл. >250°

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.80 (d, 2H), 4.08 (s, 3H), 6.28 (t, 1H), 7.33 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.64 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.93 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.79 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 12.5 (brs, 1H).

IR (KBr) 3322, 3138, 2936, 1740, 1657, 1638, 1567, 1522, 1394, 1293, 1218, 1198, 1098, 1024, 910, 886, 806, 721  $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 52

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-етокси-2-оксо-етиламіно)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

Приготували суспензію N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-аміно дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (500мг, 1.24ммоль) в етанолі і додали до суспензії 50% розчин етилглюксалату в толуолі (384мг, 3,72ммоль). Реакційну суміш гідрогенізували при 40psi у присутності попередньо активованого нікелю Ранея (50% вага/вага) протягом 24-48 годин. Реакційну суміш профільтрували і сконцентрували фільтрат під вакуумом. Осад очистили колоновою хроматографією на силікагелі (100-200) з використанням 0,5% метанолу в дихлорметані; в результаті одержали сполучення у виді блідо-жовтої твердої речовини (180мг), темп. пл. >270°

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.06 (t, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.01-4.05 (m, 5H), 6.09 (t, 1H), 6.88 (dd, 1H, J=8.7 and 3.0 Hz), 7.26 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.79 (s, 2H), 10.75 (s, 1H).

IR (KBr): 3405, 3182, 2985, 1741, 1663, 1610, 1487, 1285, 1198, 1096, 1023, 807  $\text{cm}^{-1}$ .

Приклад 53

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-гідрокси-2-оксо-етиламіно)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-метокси-8-(2-етокси-2-оксо-етиламіно)-дibenзо[b,d]фуран-1-карбоксамід (Приклад 52) (100мг, 0.204ммоль) піддавали гідролізу з гідроксидом калію (5екв.) у 3мл води і 3мл метанолу протягом 12 годин при кімнатній температурі. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтрували і промили етанолом; в результаті утворилася блідо-жовта тверда речовина (50мг), темп. пл. >260°

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.77 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 6.88 (dd, 1H, J=9.0 and 2.1 Hz), 7.26 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.79 (s, 2H), 10.77 (s, 1H).

IR (KBr) 3416, 3177, 2936, 1726, 1662, 1609, 1487, 1398, 1285, 1196, 1095, 802  $\text{cm}^{-1}$ .

## Приклад 54

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-ацетамід-9H-4-карбазолкарбоксамід

Приготували суспензію N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-аміно-9H-4-карбазолкарбоксамід (75мг, 0.00018моль) у ТГФ (5мл), додали піридин (28мг, 0.00036моль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До отриманого розчину додали розчин ацетилхлориду в безводному ТГФ (5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після випару ТГФ, твердий осад, що утворився промили водою, очистили колонковою хроматографією з використанням 10% метанолу в хлороформі, в результаті одержали N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-ацетамід-9H-4-карбазолкарбоксамід (20мг), темп. пл. 250°C.

IR (KBr): 3292, 3171, 2935, 2838, 1658, 1575, 1547, 1483, 1397, 1283, 1260, 1234, 1106, 808cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 7.15 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.51 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.85 (dd, 1H, J=9.0 and 2.4 Hz), 8.31 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.78 (s, 2H), 9.89 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).

## Приклад 55

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-метансульфонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід

Приготували суспензію N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-аміно-9H-4-карбазолкарбоксамід (75мг, 0.00018моль) у ТГФ (5мл), додали піридин (28мг, 0.00036моль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До отриманого розчину додали розчин метансульфонілу хлориду (30мг, 0.00027моль) у безводному ТГФ (5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Після випару ТГФ твердий осад промили водою і очистили колонковою хроматографією з використанням 10% метанолу в хлороформі; в результаті одержали N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-метансульфонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід (20мг), темп. пл. >250°C.

IR (KBr): 3268, 3138, 2962, 2935, 1655, 1573, 1547, 1483, 1400, 1311, 1257, 1235, 1144, 938, 804cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.50 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 7.18 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.40 (dd, 1H, J=9.0 and 2.1 Hz), 7.41-7.64 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.79 (s, 2H), 9.41 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

## Приклад 56

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-етансульфонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід

Приготували суспензію N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-аміно-9H-4-карбазолкарбоксаміду (75мг, 0.00018моль) у ТГФ (5мл), додали піридин (28мг, 0.00036моль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До отриманого розчину додали розчин етансульфонілу хлориду (34мг, 0.00027моль) у безводному ТГФ (5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Після випару ТГФ твердий осад промили водою і очистили колонковою хроматографією з використанням 10% метанолу в хлороформі; в результаті одержали N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-

етансульфонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід (20мг), темп. пл. >250°C.

IR (KBr): 3270, 3140, 2935, 1677, 1574, 1481, 1325, 1256, 1144, 1108, 949, 732cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 1.24 (t, 3H), 2.95 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 7.16 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.40 (dd, 1H, J=9.0 and 2.1 Hz), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.79 (s, 2H), 9.49 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

## Приклад 57

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-пропіонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід

Приготували суспензію N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-аміно-9H-4-карбазолкарбоксаміду (75мг, 0.00018моль) у ТГФ (5мл), додали піридин (28мг, 0.00036моль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До отриманого розчину додали розчин пропіонілу хлориду (24мг, 0.00027моль) у безводному ТГФ (5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Після випару ТГФ твердий осад промили водою і очистили колонковою хроматографією з використанням 10% метанолу в хлороформі; в результаті одержали N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-9-метил-6-пропіонамід-9H-4-карбазолкарбоксамід (20мг), темп. пл. >250°C.

IR (KBr): 3282, 3138, 2966, 2938, 1656, 1645, 1481, 1397, 1313, 1283, 1260, 1232, 1106, 1087, 802cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 1.15 (t, 3H), 2.15 (q, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.15 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.88 (dd, 1H, J=9.0 and 2.4 Hz), 8.33 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.77 (s, 2H), 9.82 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).

## Приклад 58

Натрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-метансульфонамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду

Сполучення синтезували з N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-дифторметокси-8-метансульфонамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (Приклад 30) за допомогою етанольного етоксиду натрію.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.53 (s, 3H), 7.06 (dd, 1H, J=8.7 and 2.1 Hz), 7.14 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.29 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.37 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.85 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.18 (s, 2H), 8.22 (d, 1H, J=2.4 Hz).

IR (KBr) 2929, 1524, 1462, 1395, 1275, 1197, 1105, 1005, 890, 814cm<sup>-1</sup>.

## Приклад 59

N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-6-ацетамід-дибензо[b,d]тіофен-4-карбоксамід

Етап 1: 3-нітро-4-(2-метокси тіофенокси)-ацетофенон

До суспензії фториду калію (2,48гм, 0,04286моль) у безводному DMSO (10мл) додали при перемішуванні розчин 2-метокси тіофенолу (5гм, 0,0357моль) у DMSO (10мл). До вищезгаданої суспензії додали розчин 4-фтор 3-нітро ацетофенолу (7,88гм, 0,04286моль) і протягом 4 годин перемішували реакційну суміш при температурі 70-80° в атмосфері азоту. Реакційну суміш остидили до кімнатної температури, вилили у воду (150мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Утворилася блідо-жовта речовина; її відфільтрували, промили насиченим розчином бікарбонату натрію, потім

водою і висушили під вакуумом. В результаті одержали сполуку у виді твердої речовини блідо-жовтого кольору (8,1гм); темп. пл. 136-138°C.

IR (KBr): 3374, 3095, 3054, 2920, 1958, 1831, 1694, 1611, 1538, 1351, 1262, 1104, 978, 853, 814, 724cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.59 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.86 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.11 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.26 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.65 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.68 (s, 1H).

Етап 2: 3-аміно-4-(2-метокси тіофенокси)-ацетофенон

До розчину 3-нітро-4-(2-метокси тіофенокси)-ацетофенон (8гм, 0,2631моль) у метанолі додали нікель Ранея (50%). Потім протягом 7 годин при кімнатній температурі через суміш пропускали водень під тиском 4-5кг/см<sup>2</sup>. Реакційну суміш про-фільтрували крізь цеоліт для видалення нікелю Ранея. Фільтрат сконцентрували. Отриману густу маслянисту рідину (5.11) використовували на наступному етапі.

IR (KBr): 2958, 2922, 2852, 1682, 1557, 1465, 1420, 1261, 1092, 1021, 803, 757cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.50 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.55 (s, 2 H) 6.65 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.84 (t, 1H, J=7.2), 7.03 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.19 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, J=7.8), 8.37 (s, 1H).

Етап 3: 1-метокси-6-ацетил дибензо[b,d]тіофен 3-аміно-4-(2-метокси тіофенокси)-ацетофенон (5гм, 0,01824моль) розчинили в 1:1 HCl (50мл). Реакційну суміш остудили до температури нижче 5°C. До даної реакційної суміші повільно додали нітрит натрію (1,88гм, 0,02736моль), після додавання температуру підтримували на рівні нижче 5°C. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі нижче 5°C. Потім додали фторборат натрію (3,97гм, 0,03648моль) і перемішували ще протягом 30 хвилин при температурі, що не перевищує 5°C. Потім вищезгаданий діазотований розчин додали при перемішуванні до розчину оксиду міді (I) (5.21гм, 0,03648моль) у 0.1N сірчаній кислоті (1800мл) при 35-40°C. Реакційну суміш перемішували протягом 15-30 хвилин. До реакційної суміші додали етилацетат і відфільтрували для видалення неорганічної сполуки. Потім фільтрат проекстрагували етилацетатом (3×150мл). Органічний шар промили водою, потім сольовим розчином, сконцентрували під вакуумом. В результаті одержали тверду речовину коричневого кольору; темп. пл. 136-138°C

IR (KBr): 3432, 2943, 2841, 1673, 1572, 1488, 1429, 1362, 1269, 1051, 888, 822, 782cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.73 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.19 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.56 (t, 1H, J=7.8 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.7), 8.16 (m, 2H), 8.94 (s, 1H).

Етап-4: Готування оксиму

Приготували суспензію 1-метокси-6-ацетил дибензо[b,d]тіофен (3.5гм, 0,01286моль) у метанолі (30мл), додали гідроксиламіно гідрохлорид (1.78гм, 0,02573моль), гідроксид натрію (1.029гм, 0,02573моль) і воду. Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6-7 годин. Потім під вакуумом відігнали метанол. Додали до реакційної маси воду. Тверду речовину білого кольору, що утворилася, відфільтрували і висушили під вакуумом (2,7гм); темп. пл. 168-

170°C.

IR (KBr): 3217, 3060, 2966, 2919, 2833, 1570, 1485, 1470, 1428, 1328, 1256, 1054, 1026, 936, 887, 776, 759, 705cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.30 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.51 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.86 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.03 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 11.28 (s, 1H).

Етап 5: 1-метокси-6-ацетамід дибензо[b,d]тіофен

Оксим (2,7гм, 0,00992моль) розчинили в безводному ТГФ. Потім при 25°C додали тіонил хлорид (3,54гм, 0,02977моль) і перемішували розчин протягом 30 хвилин. Реакційну масу занурили в крижану воду. Твердий осад червоного кольору, що утворився, відфільтрували і промили водою. Тверду речовину очистили колонковою хроматографією на силікагелі (100-200) з використанням 20% етилацетату в хлороформі в якості елюенту; вихід - 1,5гм, темп. пл. - розкладається при 170-174°

IR (KBr): 3296, 2938, 1658, 1568, 1471, 1428, 1260, 1096, 1025, 805, 775cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.10 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 7.12 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.49 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.63 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.76 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J=9 Hz), 8.56 (s, 1H), 10.22 (s, 1H).

Етап 6: 1-метокси-6-ацетамід дибензо[b,d]тіофен-4-карбальдегід

Приготували суспензію 1-метокси-6-ацетамід дибензо[b,d]тіофен (1,5гм, 0,0055моль) у дихлорметані (25мл) і остудили розчин до -10°. До даного розчину додали хлорид олова (IV) (7,3гм, 0,0275моль) в один прийом при -10° в атмосфері азоту, далі по краплях додали розчин дихлорметил метилового ефіру (0,948гм, 0,008молі,) у дихлорметані (5мл) при -10°. Реакційну суміш залишили охолоджуватися до кімнатної температури при перемішуванні протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додали холодну воду (20мл) і проекстрагували дихлорметаном (25мл×3). Органічний шар промили водою і висушили над безводним сульфатом натрію. Органічний шар сконцентрували під вакуумом; в результаті утворився неочищений продукт у вигляді липкої твердої речовини коричневого кольору (800мг), темп. пл. 247-250°C.

IR (KBr): 3347, 2923, 2851, 1678, 1664, 1578, 1557, 1530, 1459, 1278, 1248, 1222, 1067, 1014, 822, 753, 693, 599cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.10 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 7.36 (d, 1H, J=8.10 Hz), 7.94 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.03 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.13 (d, 1H, J=8.4 Hz), 9.75 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

Етап 7: 1-метокси-6-ацетамід дибензо[b,d]тіофен-4-карбонова кислота

До розчину 1-метокси-6-ацетамід дибензо[b,d]тіофен-4-карбальдегіду (800мг, 0,00266моль) у ТГФ (15мл) і води (2мл) додали при перемішуванні сульфамінову кислоту (387мг, 0,004ммоль) при температурі 10°C. 80% розчин хлориту натрію (360мг, 0,004ммоль) у воді (2,0мл) додавали по краплях до вищезгаданої реакційної суміші протягом 5 хвилин і залишили перемішуватися ще на 30 хвилин. Після додавання води (150мл) утворився осад, що відфільтрували і висушили під вакуумом (350мг).

Темп, пл.: розкладається при температурі вище 275°C.

IR (KBr): 3349, 3132, 3048, 2611, 1670, 1587, 1561, 1537, 1459, 1264, 1013, 821, 782 cm<sup>-1</sup>.

Етап 8: Готування змішаного ангідриду

1-метокси-6-ацетамід дибензо[b,d]тіофен-4-карбонову кислоту (300мг, 0.000949моль) розчинили в ДМФ (10мл) і остидили розчин до -20°C. При -20°C додали ізобутил хлорформат (190мг, 0.001423моль) і діізопропіл n-етил амін (244мг, 0.0019моль). Реакційну масу занурили у воду (100мл). Тверду речовину, що утворилася, відфільтрували і висушили під вакуумом (270мг). Темп. пл. 125-130°C.

IR (KBr): 3283, 2960, 1779, 1743, 1658, 1561, 1527, 1459, 1370, 1293, 1269, 1197, 1178, 1066, 1007, 813, 770, 730 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 0.95 (d, 6H, J=6.9Hz), 2.08 (m, 4H), 4.13 (m, 5H), 7.27 (d, 1H, J=8.1), 7.91 (d, 1H, J=8.7), 8.02 (d, 1H, J=9 Hz), 8.15 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.81 (s, 1H), 10.2 (s, 1H).

Етап 9: N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-1-метокси-6-ацетамід-дибензо[b,d]тіофен-4-карбоксамід

До розчину ангідриду (270мг, 0.000655моль) і 4-аміно 3,5-дихлорпіридину (118мг, 0.00072моль) у ДМФ (10мл) при температурі -20°C додали при перемішуванні 60% гідрид натрію (52мг, 0.0013моль). Реакція проходила протягом 30 хвилин. Реакційну масу помістили у воду (100мл). Твердий осад, що утворився, підкислили 10% HCl і відфільтрували. Осад промили насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою. Потім осад очистили колонковою хроматографією на силікагелі (100-200) з використанням 20% ацетону в хлороформі в якості елюенту. Вихід - 12мг. Темп. пл. - розкладається при температурі вище 275°C.

IR (KBr): 3430, 3349, 3293, 1657, 1563, 1527, 1458, 1260, 1025, 807, 775 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO): δ 2.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.26 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.89 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.99 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)

Приклад 60

Натрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-диформетокси-8-ацетамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду

Сполучення синтезували з N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-диформетокси-8-ацетамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (Приклад 34) за допомогою етанольного етоксиду натрію (1.0екв.) у ТГФ/етанолі.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.02 (s, 3H), 7.30 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.42 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.60 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.02-8.07 (m, 2H), 8.19 (s, 2H), 8.98 (d, 1H, J=2.1 Hz), 10.25 (s, 1H).

Приклад 61

Натрієва сіль N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-диформетокси-8-фур-2-ил карбоксамід дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду

Сполучення синтезували з N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-4-диформетокси-8-фур-2-илкарбоксамід-дибензо[b,d]фуран-1-карбоксаміду (Приклад 40) за допомогою етанольного етоксиду натрію (1.0екв.) у ТГФ/етанолі.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.68 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.37 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.44 (t,

1H, J=7.2 Hz), 7.68 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.18 (s, 2H), 9.20 (d, 1H, J=2.4 Hz), 10.33 (s, 1H).

Дослідження in vitro

Інгібування ферментів фосфодіестерази (PDE4)

В експериментальній системі, що використовується, фермент PDE4 перетворює [<sup>3</sup>H] cAMP у відповідний [<sup>3</sup>H] 5'-AMP у кількості, пропорційній кількості присутнього PDE4. Потім [<sup>3</sup>H] 5'-AMP кількісно перетворюють з вивільненням вільного [<sup>3</sup>H] аденозину і фосфату впливом 5'-нуклеотидази зміїної отрути. Отже, кількість їїо вивільнилась [<sup>3</sup>H] аденозину пропорційно активності PDE4.

Дослідження проводили за допомогою модифікованого методу Томпсона і Аппельмана [Thompson and Appleman (Biochemistry, 1971; 10; 311-316)] та Шварца і Пассона [Schwartz і Passoneau (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1974; 71, 3844-3848)] при температурі 34°, обидва посилення включені в даний винахід у всій повноті. Загальний обсяг реакційної суміші склав 200мкл, реакційна суміш містила 12.5m Tris, 5m MgCl<sub>2</sub>, 1μM cAMP («холодний») і <sup>3</sup>H cAMP (0.1μCi), (Amersham). Базовий розчин досліджуваних сполук готували на основі ДМСО в таких концентраціях, щоб зміст ДМСО в досліджуваних зразках не перевищував 0,05% за обсягом, для того, щоб уникнути впливу на активність PDE4. Потім зразки препаратів додавали в реакційну суміш (25мкл/на пробірку). На початку експерименту додали суміш ферментів (75мкл), далі витримували суміш при температурі 34°C протягом 20 хвилин. Реакцію зупинили, витримавши пробірки протягом 2 хвилин при температурі 100°C на киплячій водяній лазні. Після п'ятихвилинного охолодження на льоду і додавання 50мкл/на реакцію 5'-нуклеотидази зміїної отрути від *Crotalus atrox* пробірки витримали ще 20 хвилин при 34°. Субстрат, що не вступив у реакцію, відокремили від (<sup>3</sup>H) аденозину додаванням Dowex AG 1-X8 (Biorad Lab) (400мкл), який попередньо привели до рівноваги (1:1:1) з водою і етанолом. Потім реакційну суміш ретельно перемішали, помістили на лід на 15 хвилин, відцентрифугували на швидкості 14,000об./хв. протягом 2 хвилин. Після центрифугування взяли зразок супернатанту і помістили в 24 ямкові планшети, що містять Scintillant (1мл), і добре перемішали. Потім визначили радіоактивність зразків у лунках в Top Counter і оцінили активність PDE4. Фермент PDE4 був присутній у кількостях, що забезпечують вихід <30% загального гідролізу субстрату (у лінійних умовах дослідження).

Крім того, активність досліджуваних сполучень перевіряли по активності інших ферментів фосфодіестерази, а саме: PDE 1 (Ca.s.p.2+кальмодулін-залежний), PDE 2 (cGП-стимульований), PDE 3 (cGП-інгібований), PDE 5 (cGП-специфічний) і PDE 6 (cGП-специфічний, фоторецептор).

Результати виражені у величинах відсотку інгібування (IC<sub>50</sub>) у nM концентраціях. Величини IC<sub>50</sub> визначали по кривим концентрацій способом нелінійної регресії.



Приклад No.	IC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> (nM)
01	0.5058	8.57
02	1.027	2.07
03	0.7617	7.386
04	1.184	13.62
05	7.8	80.87
06	1.61	5.59
07	5.598	7.86
08	4.68	110.3
09	1.035	137.8
10	1.853	38.18
11	0.887	4.34
12	0.557	16.18
13	74.03	-
14	7.011	14.12
15	15.13	-
16	63.64	-
17	9.09	103.9
18	3.47	19.08
19	4.792	9.008
20	10.26	8.29
21	1.19	23.8
22	1.283	9.34
23	3.776	4.138
24	3.006	2.94
25	5.069	8.897
26	15.59	-
27	3.396	4.16
28	1.399	6.33
29	2.14	19.26
30	1.63	3.59
31	1.425	3.46
32	14.09	-
33	12.08	-
34	3.552	14.76
35	8.199	146.2
36	4.637	8.44
37	21.53	>278.2
38	1.41	26.95
39	0.5981	9.19
40	22.04	11.33
41	156	-
42	959	-
43	17.93% at 1uM	-
44	1.719	3.93
45	0.7732	6.37
46	133.9	-
47	2.437	28.83
48	1.674	11.89
49	13.2	1
50	9.93	146.9
51	1.98	121.8
52	8.13	821
53	1.05	71.45
54	236.9	-
59	126.9	