



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88795 (13) C2
(51) МПК (2009)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/343

A61K 31/28

A61K 31/407

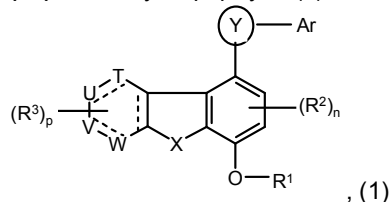
A61P 29/00

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

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ТА АЛЕРГІЙНИХ ПОРУШЕНЬ

1

- (21) а200707953
(22) 15.12.2005
(24) 25.11.2009
(86) PCT/IB2005/003798, 15.12.2005
(31) 1352/MUM/2004
(32) 17.12.2004
(33) IN
(31) 60/637,232
(32) 17.12.2004
(33) US
(46) 25.11.2009, Бюл.№ 22, 2009 р.
(72) ГХАРАТ ЛАКСМІКАНТ АТМАРАМ, ІН, ГОПА-
ЛАН БАЛАСУБРАМАНІАН, ІН, КХАІРАТКАР-ЙОШІ
НІІЛІМА, ІН
(73) ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬЮТИКАЛС С.А., СН
(56) WO2004069831 A 19.08.2004
US2002128290 A1 12.09.2002
WO2004037805 A 06.05.2004
WO 2004089940 A 21.10.2004
(57) 1. Сполука формули (1):



де
кожен з R^1 , R^2 та R^3 можуть бути однаковими або різними і незалежно являти собою: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкеніл, заміщений або незаміщений циклоалкенілалкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений гете-

2

роарилалкіл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, $-NR^5R^6$, $-C(=L)-R^5$, $-C(O)-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_m-R^5$, $-S(O)_m-NR^5R^6$, нітрогрупу, $-OH$, ціаногрупу, оксо, форміл, ацетил, галоген, $-OR^5$, $-SR^5$ або захисну групу, або, якщо два замісники R^2 або два замісники R^3 знаходяться в орто-положенні один до одного, то ці два замісники можуть бути з'єднані з утворенням 3-7-членного, можливо заміщеного, насиченого або ненасиченого циклу, що може включати до двох гетероатомів, вибраних з O, NR^5 або S;

кожен з R^5 й R^6 можуть бути однаковими або різними і незалежно являти собою: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкеніл, заміщений або незаміщений циклоалкенілалкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, нітрогрупу, галоген, $-OH$, ціаногрупу, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$, $-S(O)_m-NR^aR^b$, $-C(=NR^a)-R^b$, $-C(=NR^a)-NR^aR^b$, $-C(=S)-NR^aR^b$, $-C(=S)-R^a$, $-N=C(R^aR^b)$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$ або захисну групу, або R^5 й R^6 можуть бути з'єднані один з одним атомом, до якого вони приєднані, з утворенням 3-7-членного, можливо заміщеного, насиченого або ненасиченого циклу, що може включати до двох гетероатомів, вибраних з O, NR^a або S;

кожен з R^a й R^b можуть бути однаковими або різними і незалежно являти собою: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений

(13) C2

(11) 88795

(19) UA

алкініл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкеніл, заміщений або незаміщений циклоалкенілалкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклічний групу, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, нітрогрупу, -OH, ціаногрупу, форміл, ацетил, галоген, захисну групу, -C(O)-R^a, -C(O)O-R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_m-R^a, -S(O)_m-NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a або -SR^a;

Ar являє собою заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероарил чи заміщений або незаміщений гетероарилалкіл;

L являє собою O, S або NR^a, де R^a визначений вище;

n являє собою ціле число від 0 до 2;

p являє собою ціле число від 0 до 8;

кожен з T, U, V і W незалежно являє собою C, C=O, N, NR^a, O або S, за умови, що щонайменше один з T, U, V і W являє собою N, NR^a, O або S, де R^a визначений вище;

кожна пунктирна лінія [---] у циклі являє собою можливий подвійний зв'язок;

X являє собою O, S(O)_m або NR^b, де R^b визначений вище;

кожен з m незалежно являє собою 0, 1 або 2;

Y являє собою -C(O)NR⁴-, -NR⁴SO₂-, -SO₂NR⁴- або -NR⁴C(O)-;

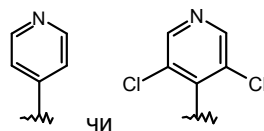
R⁴ являє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, гідроксильну групу, -OR^a (де R^a визначений вище), заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероарил або заміщений або незаміщений гетероарилалкіл,

або аналог, таутомер, регіоізомер, стереоізомер, енантіомер, діастереомер, поліморфну модифікацію, фармацевтично прийнятну сіль, N-оксид або фармацевтично прийнятний сольват зазначеної сполуки.

2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що замісники в заміщеному алкілі, заміщеному алкенілі, заміщеному алкінілі, заміщеному циклоалкілі, заміщеному циклоалкілалкілі, заміщеному циклоалкенілі, заміщеному циклоалкенілалкілі, заміщеному арилалкілі, заміщеному арилі, заміщеному гетероарилі, заміщеному гетероарилалкілі, заміщеному гетероцикліалкілі, заміщеному циклі й заміщеному алкілкарбонілі незалежно вибрані з наступних замісників: водню, гідроксилу, галогену, карбоксильної групи, ціаногрупи, нітрогрупи, оксо (=O), тіо (=S), заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеної або незаміщеної алкоксигрупи, заміщеного або незаміщеного алкенілу, заміщеного або незаміщеного алкінілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілалкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкенілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкенілалкілу, заміщеної або незаміщеної аміногрупи, заміщеного або незаміщеного гетероарилу, заміщеного або незаміщеного гетероциклу, заміщеного гетероцикліалкілу, заміщеного або незаміщеного гетероарилалкілу, заміщеного або незаміщеного гуанідину, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^x(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^x(O)R^y, -NR^x(S)R^y, -NR^x(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y-, -SO₂NR^xR^y-, -OR^x, -OR^x(O)NR^yR^z, -OR^x(O)OR^y-, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^y(O)R^z, -R^xOR^y, -R^x(O)OR^y, -R^x(O)NR^yR^z, -R^x(O)R^y, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x або -ONO₂, де R^x, R^y і R^z у кожній з вищевказаних груп незалежно являють собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкеніл, заміщений або незаміщений циклоалкенілалкіл, заміщену або незаміщену аміногрупу, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикл.

3. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що Ar являє собою можливо заміщений феніл, можливо заміщений піридил або можливо заміщений піридил-N-оксид, де один або кілька можливих замісників незалежно являють собою: водень, гідроксильну групу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксильну групу, трифторалкіл, заміщений або незаміщений алкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщену або незаміщену алкілкарбонілоксигрупу, заміщену або незаміщену аміногрупу або моно- або дизаміщену або незаміщену алкіламіногрупу.

4. Сполука за п.3, яка **відрізняється** тим, що Ar являє собою:



5. Сполука за пп.1-3 або п.4, яка **відрізняється** тим, що U і V являють собою N, а T і W являють собою C.

6. Сполука за пп.1-3 або п.4, яка **відрізняється** тим, що T і V являють собою N, а U і W являють собою C.

7. Сполука за пп.1-3 або п.4, яка **відрізняється** тим, що T, V і W являють собою C, і U являє собою N.

8. Сполука за пп.1-3 або п.4, яка **відрізняється** тим, що T, V і W являють собою C і U являє собою NR^a.

9. Сполука за пп.1-3 або п.4, яка **відрізняється** тим, що T, U і W являють собою C, і V являє собою NR^a.
10. Сполука за пп.1-3 або п.4, яка **відрізняється** тим, що T і U являють собою C, V являє собою NR^a, і W являє собою -C=O.
11. Сполука за пп.8-9 або п.10, яка **відрізняється** тим, що R^a являє собою водень.
12. Сполука за пп.8-9 або п.10, яка **відрізняється** тим, що R^a являє собою метил.
13. Сполука за пп.8-9 або п.10, яка **відрізняється** тим, що R^a являє собою -COO-трет-бутил (трет-бутилоксикарбоніл).
14. Сполука за пп.8-9 або п.10, у якій R^a являє собою -COOEt (-COOCH₂CH₃).
15. Сполука за пп.1-13 або п.14, яка **відрізняється** тим, що X являє собою O.
16. Сполука за пп.1-14 або п.15, яка **відрізняється** тим, що X являє собою S(O)_m, де m являє собою 0.
17. Сполука за пп.1-15 або п.16, яка **відрізняється** тим, що X являє собою NR^b.
18. Сполука за п.17, яка **відрізняється** тим, що R^b являє собою метил.
19. Сполука за п.17, яка **відрізняється** тим, що R^b являє собою циклопропілметил.
20. Сполука за п.17, яка **відрізняється** тим, що R^b являє собою бензил.
21. Сполука за пп.1-19 або п.20, яка **відрізняється** тим, що R¹ являє собою заміщений або незаміщений алкіл.
22. Сполука за п.21, яка **відрізняється** тим, що R¹ являє собою -CH₃.
23. Сполука за п.21, яка **відрізняється** тим, що R¹ являє собою -CHF₂.
24. Сполука за пп.1-22 або п.23, яка **відрізняється** тим, що n являє собою 0.
25. Сполука за пп.1-23 або п.24, у якій p являє собою 0.
26. Сполука за пп.1-24 або п.25, у якій Y являє собою -C(O)NH-.
27. Сполука за п.1, вибрана із групи, що включає:
N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід;
2-етил-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-c]піридин-2,5-дикарбоксилат;
5-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-c]піридин-2-карбоксилат;
N5-(3,5-дихлор-4-піридил)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-c]піридин-5-карбоксаміду гідрохлорид;
етил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]фуоро[3,2-c]піридин-2-карбоксилат;
трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол-2-карбоксилат;
трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-бензил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол-2-карбоксилат;

- трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-циклопропілметил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол-2-карбоксилат;
N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол гідрохлорид;
N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-бензил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол гідрохлорид;
N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-2,5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол;
N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-2-метил-5-бензил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол;
трет-бутил-9-(4-піридинілкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол-2-карбоксилат;
N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-c]піридин-5-карбоксамід;
N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-c]піридин-5-карбоксамід гідрохлорид;
N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-c]піридин-9-карбоксамід гідрохлорид;
N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2,9-диметил-8-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксамід;
3,5-дихлор-4-(6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-ілкарбоксамідо)-1-піридиніумолат;
3,5-дихлор-4-(6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[3,2-c]піридин-9-ілкарбоксамідо)-1-піридиніумолат;
натрієва сіль 3,5-дихлор-4-(6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[3,2-c]піридин-9-ілкарбоксамідо)-1-піридиніумолат;
N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід;
N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-3-(4-хлорфеніл)-6-диформетокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід;
N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетокси-3-бутил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетокси-3-циклопентил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.
28. Сполука, вибрана із групи, що включає:
N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід, N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.
29. Сполука за п.28, яка **відрізняється** тим, що являє собою натрієву сіль N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксаміду або натрієву сіль N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[3,2-c]піридин-9-карбоксаміду.
30. Сполука, вибрана із групи, що включає:

N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід, N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетоксibenзо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід або фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

31. Сполука за п.30, яка **відрізняється** тим, що являє собою натрієву сіль N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетоксibenзо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід.

32. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за пп.1-20 або п.31 і щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач.

33. Спосіб лікування запального захворювання, порушення або стану, яке характеризується небажаною запальною імунною реакцією або яке пов'язане з небажаною запальною імунною реакцією, або захворювання, порушення або стану, викликаного надлишковою секрецією TNF- α і PDE-4 або пов'язаного з надлишковою секрецією TNF- α і PDE-4, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за пп.1-30 або п.31 пацієнтові, що потребує такого лікування.

34. Спосіб лікування запального стану або імунного порушення, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за пп.1-30 або п.31 пацієнтові, що потребує такого лікування.

35. Спосіб за п.34, який **відрізняється** тим, що запальний стан або імунне порушення являє собою астму, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень, алергійний риніт, еозинофільну гранульому, нефрит, ревматоїдний артрит, муковісцидоз, хронічний бронхіт, розсіяний склероз, хворобу Крона, псоріаз, кропивницю, весняний кон'юнктивіт у дорослих, респіраторний дистрес-синдром, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит, увеїт, алергійний кон'юнктивіт, запальні стани кишечника, виразковий коліт, екзему, атопічний дерматит і хронічне запалення.

36. Спосіб за п.34, який **відрізняється** тим, що запальний стан або імунне порушення являє собою запальний стан або імунне порушення легень, суглобів, очей, кишечника, шкіри або серця.

37. Спосіб за п.36, який **відрізняється** тим, що запальний стан являє собою астму або хронічне обструктивне захворювання легень.

38. Спосіб ослаблення запалення в ураженому органі або тканині, який включає введення в орган або тканину терапевтично ефективної кількості сполуки за пп.1-30 або п.31.

39. Спосіб лікування захворювання центральної нервової системи, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за пп.1-30 або п.31 пацієнтові, що потребує такого лікування.

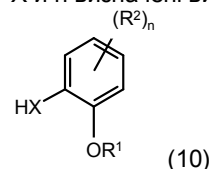
40. Спосіб за п.39, який **відрізняється** тим, що захворювання центральної нервової системи являє собою депресію, амнезію, деменцію, хворобу Альцгеймера, серцеву недостатність, шок або судинне захворювання головного мозку.

41. Спосіб лікування інсулінорезистентного діабету, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за пп.1-30 або п.31 пацієнтові, який потребує такого лікування.

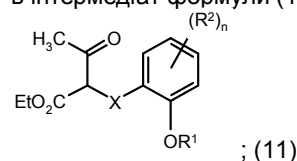
42. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де T і W являють собою C, U і V являють собою N, пунктирні лінії [---] у циклі являють собою подвійні зв'язки, і Y являє собою -CONR⁴-, що включає:

(a) одну або кілька наступних стадій:

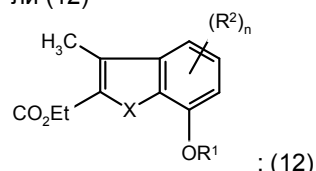
(i) перетворення сполуки формули (10), де R¹, R², X й n визначені вище,



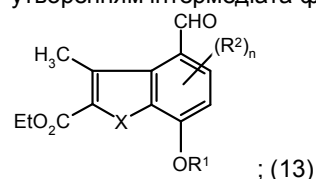
в інтермедіат формули (11)



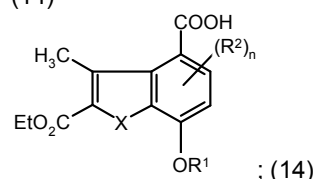
(ii) циклізацію інтермедіата формули (11) у кислому середовищі з отриманням інтермедіата формули (12)



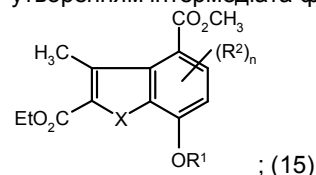
(iii) формулювання інтермедіата формули (12) з утворенням інтермедіата формули (13)



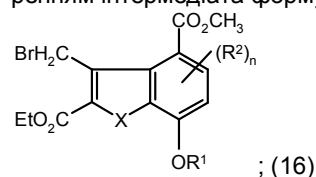
(iv) окислення інтермедіата формули (13) з утворенням проміжної карбонової кислоти формули (14)



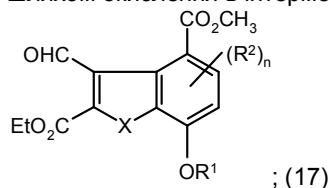
(v) етерифікацію інтермедіата формули (14) з утворенням інтермедіата формули (15)



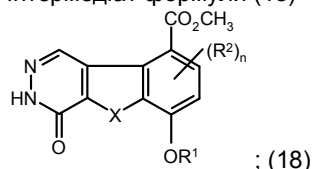
(vi) бромовання інтермедіата формули (15) з утворенням інтермедіата формули (16)



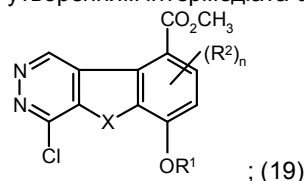
(vii) перетворення інтермедіата формули (16) шляхом окиснення в інтермедіат формули (17)



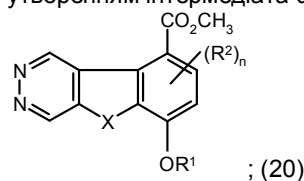
(viii) перетворення інтермедіата формули (17) в інтермедіат формули (18)



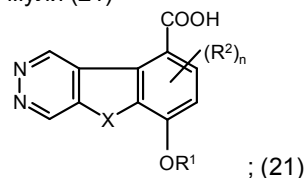
(ix) ароматизацію інтермедіата формули (18) з утворенням інтермедіата формули (19)



(x) дехлорування інтермедіата формули (19) з утворенням інтермедіата формули (20)



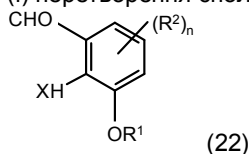
або (xi) гідроліз інтермедіата формули (20) у лужному середовищі з утворенням інтермедіата формули (21)



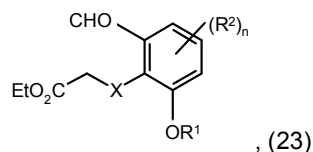
(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (a), у гетероциклічну сполуку, або (ii) перетворення інтермедіата формули (21) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і реакцію отриманого продукту з аміном формули AgNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і (c) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

43. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де T і V являють собою N, U і W являють собою C, пунктирні лінії [---] у циклі являють собою подвійні зв'язки, Y являє собою $-\text{CONR}^4$, і p дорівнює 0 або 1, що включає:

(a) одну або кілька наступних стадій:
(i) перетворення сполуки формули (22)

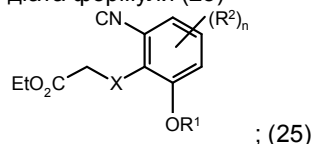


в інтермедіат формули (23)

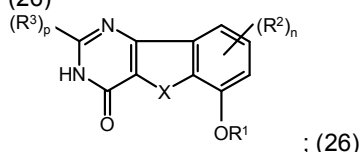


у якому R^1 , R^2 , X й n визначені вище;

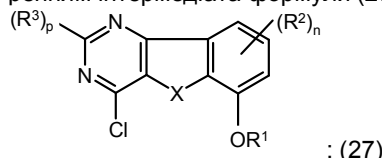
(ii) перетворення формільної групи інтермедіата формули (23) у ціаногрупу з утворенням інтермедіата формули (25)



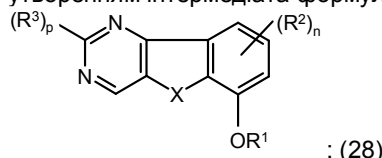
(iii) циклізацію інтермедіата формули (25) у присутності аміду з утворенням інтермедіата формули (26)



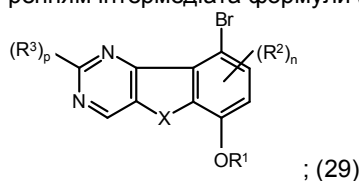
(iv) хлорування інтермедіата формули (26) з утворенням інтермедіата формули (27)



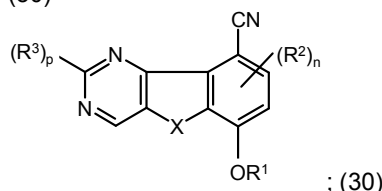
(v) дехлорування інтермедіата формули (27) з утворенням інтермедіата формули (28)



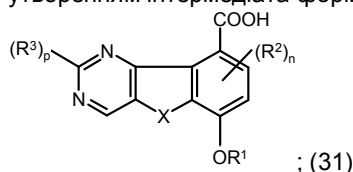
(vi) бромовання інтермедіата формули (28) з утворенням інтермедіата формули (29)



(vii) заміщення броду в інтермедіаті формули (29) ціаногрупою з утворенням інтермедіата формули (30)



або (viii) гідроліз інтермедіата формули (30) з утворенням інтермедіата формули (31)

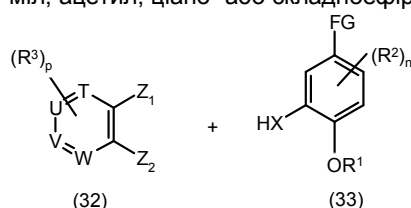


(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (a), у гетероциклічну сполуку, або (ii) перетворення інтермедіата формули (31) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і реакцію отриманого продукту з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і (c) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в його сіль або N-оксид.

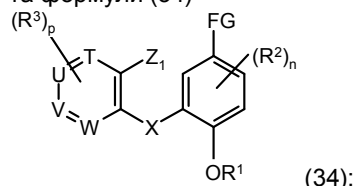
44. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де пунктирні лінії [---] у циклі являють собою подвійні зв'язки, і Y являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$, що включає:

(a) одну або кілька наступних стадій:

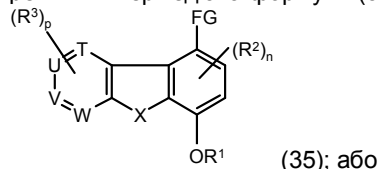
(i) взаємодію сполуки формули (32), де Z-і являє собою Br або I, і Z₂ являє собою F або Cl, зі сполукою формули (33), де FG являє собою алкіл, форміл, ацетил, ціано- або складноєфірну групу,



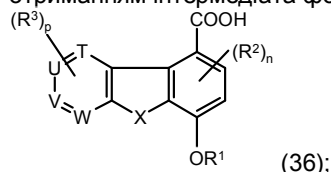
в основному середовищі з утворенням інтермедіата формули (34)



(ii) циклізацію інтермедіата формули (34) з утворенням інтермедіата формули (35)



(iii) перетворення функціональної групи (FG) інтермедіата формули (35) у карбоксильну групу з отриманням інтермедіата формули (36)



(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (a), у гетероциклічну сполуку, або

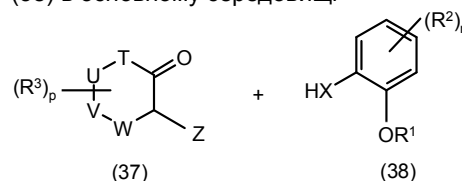
(ii) перетворення інтермедіата формули (36) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і взаємодію отриманого продукту з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і

(c) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

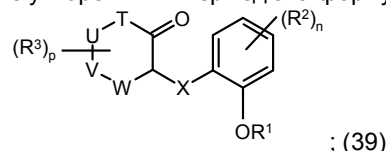
45. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де пунктирні лінії [---] між T й U і між V і W у циклі відсутні, і пунктирна лінія, що залишилася, являє собою подвійний зв'язок, і Y являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$, що включає:

(a) одну або кілька наступних стадій:

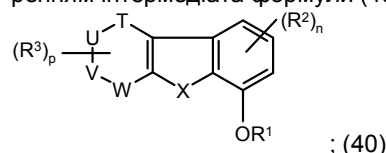
(i) взаємодію інтермедіата формули (37), у якому Z являє собою галоген, з інтермедіатом формули (38) в основному середовищі



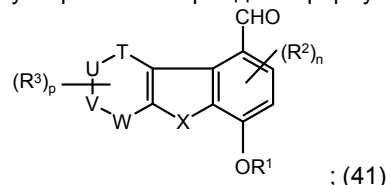
з утворенням інтермедіата формули (39)



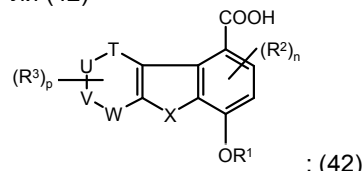
(ii) циклізацію інтермедіата формули (39) з утворенням інтермедіата формули (40)



(iii) формілування інтермедіата формули (40) з утворенням інтермедіата формули (41)



або (iv) окислення інтермедіата формули (41) з утворенням проміжної карбонової кислоти формули (42)



(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (a), у гетероциклічну сполуку, або

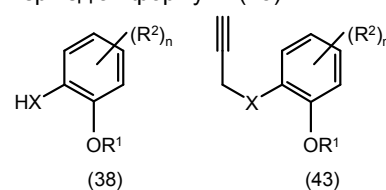
(ii) перетворення інтермедіата формули (42) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і реакцію отриманого продукту з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і

(c) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

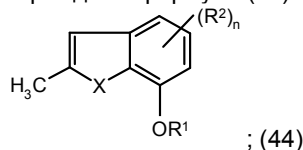
46. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, U являє собою N, T, V і W являють собою C, пунктирні лінії [---] у циклі являють собою подвійні зв'язки, і p дорівнює 0 або 1, що включає:

(a) одну або кілька наступних стадій:

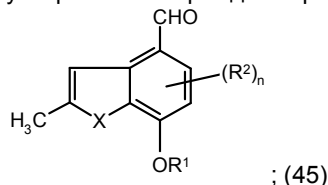
(i) перетворення інтермедіата формули (38) в інтермедіат формули (43)



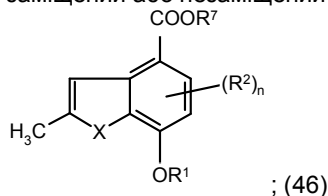
(ii) циклізацію інтермедіата (43) з утворенням інтермедіата формули (44)



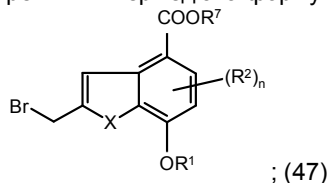
(iii) формілування інтермедіата формули (44) з утворенням інтермедіата формули (45)



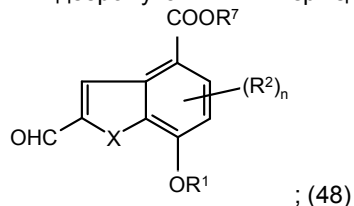
(iv) окислення й етерифікацію інтермедіата формули (45) з утворенням інтермедіата формули (46), де R⁷ являє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений арилалкіл,



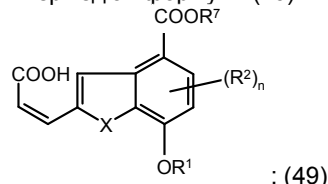
(v) бромовання інтермедіата формули (46) з утворенням інтермедіата формули (47)



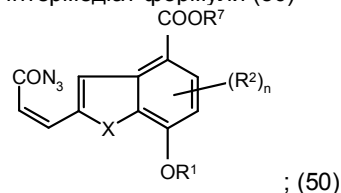
(vi) перетворення інтермедіата формули (47) окисним дебромованням в інтермедіат формули (48)



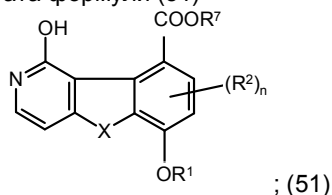
(vii) перетворення інтермедіата формули (48) в інтермедіат формули (49)



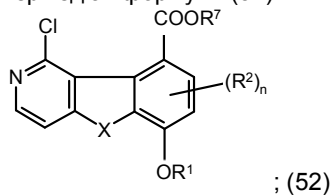
(viii) перетворення інтермедіата формули (49) в інтермедіат формули (50)



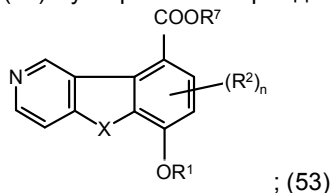
(ix) циклізацію інтермедіата формули (50) при температурі 180 °C або вище з утворенням інтермедіата формули (51)



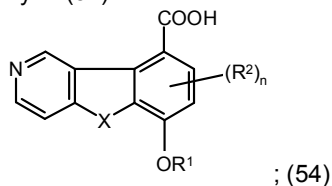
(x) перетворення інтермедіата формули (51) в інтермедіат формули (52)



(xi) відновне дехлорування інтермедіата формули (52) з утворенням інтермедіата формули (53)



або (xii) гідроліз інтермедіата формули (53) у присутності основи з утворенням інтермедіата формули (54)



(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (a), у гетероциклічну сполуку, або

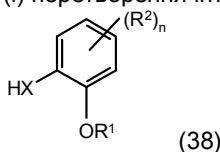
(ii) перетворення інтермедіата формули (54) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і реакцію отриманого продукту з аміном формули ArNHR⁴ з утворенням гетероциклічної сполуки; і

(c) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

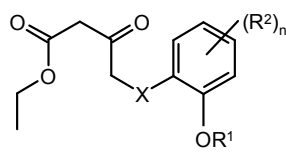
47. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де Y являє собою -CONR⁴, V являє собою -NR^a, T, U і W являють собою C, пунктирні лінії [---] між T і U та між V і W у циклі відсутні, пунктирна лінія, що залишилася, являє собою подвійний зв'язок, і r являє собою 0 або 1, що включає:

(a) одну або кілька наступних стадій:

(i) перетворення інтермедіата формули (38)

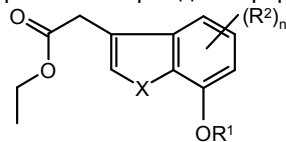


в інтермедіат формули (55)



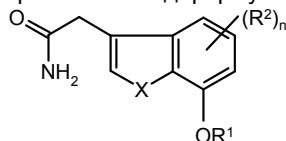
; (55)

(ii) циклізацію інтермедіата формули (55) з утворенням інтермедіата формули (56)



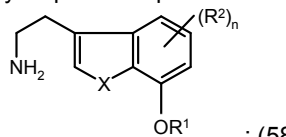
; (56)

(iii) перетворення інтермедіата формули (56) в проміжний амід формули (57)



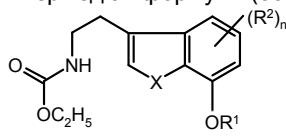
; (57)

(iv) відновлення проміжного амиду формули (57) з утворенням проміжного аміну формули (58)



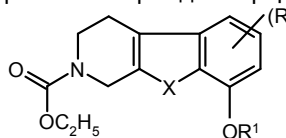
; (58)

(v) перетворення проміжного аміну формули (58) в інтермедіат формули (59)



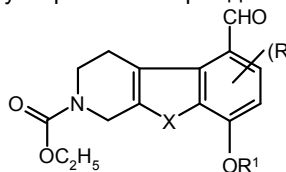
; (59)

(vi) циклізацію інтермедіата формули (59) з утворенням інтермедіата формули (60)



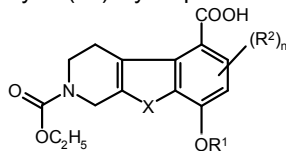
; (60)

(vii) формулювання інтермедіата формули (60) з утворенням інтермедіата формули (61)



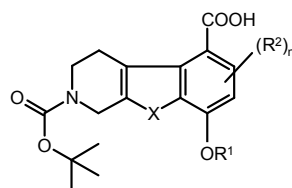
; (61)

(viii) окиснення й етерифікацію інтермедіата формули (61) з утворенням інтермедіата формули (62)



; (62)

або (ix) перетворення інтермедіата формули (62) в інтермедіат формули (63)



; (63)

(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (a), у гетероциклічну сполуку, або

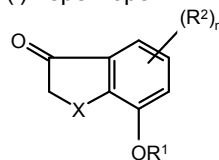
(ii) перетворення інтермедіата формули (63) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і взаємодію отриманого продукту з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і

(c) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

48. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, V являє собою $-\text{NR}^a$, T, U й W являють собою C, пунктирні лінії $[-]$ між T і U та між V і W у циклі відсутні, пунктирна лінія, що залишилася, являє собою подвійний зв'язок, і r дорівнює 0 або 1, що включає:

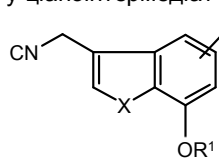
(a) одну або кілька наступних стадій:

(i) перетворення інтермедіата формули (64)



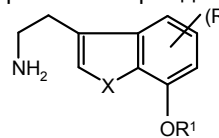
; (64)

у ціаноінтермедіат формули (65)



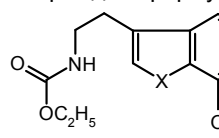
; (65)

(ii) відновлення інтермедіата формули (65) з утворенням інтермедіата формули (58)



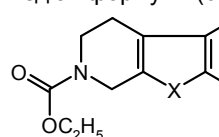
; (58)

(iii) перетворення інтермедіата формули (58) в інтермедіат формули (59)



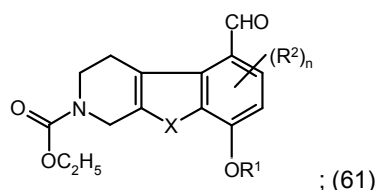
; (59)

(iv) циклізацію інтермедіата формули (59) в інтермедіат формули (60)

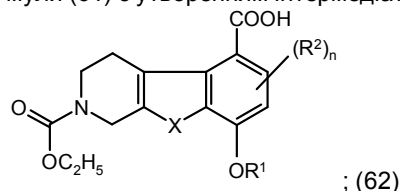


; (60)

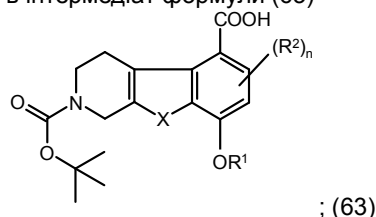
(v) формулювання інтермедіата формули (60) з утворенням інтермедіата формули (61)



(vi) окислення й етерифікацію інтермедіата формули (61) з утворенням інтермедіата формули (62)



або (vii) перетворення інтермедіата формули (62) в інтермедіат формули (63)

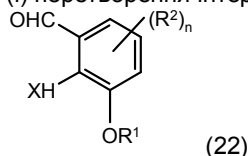


(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (a), у гетероциклічну сполуку, або (ii) перетворення інтермедіата формули (63) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і взаємодію отриманого продукту з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і (c) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

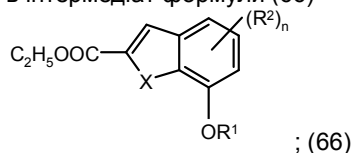
49. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, U являє собою $-\text{NR}^a$, T, V й W являють собою C, пунктирні лінії $[-]$ між T і U та між V і W у циклі відсутні, пунктирна лінія, що залишилася, являє собою подвійний зв'язок, і p являє собою 0 або 1, що включає:

(a) одну або кілька наступних стадій:

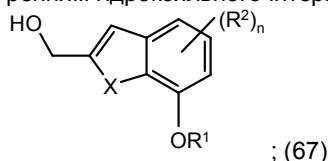
(i) перетворення інтермедіата формули (22)



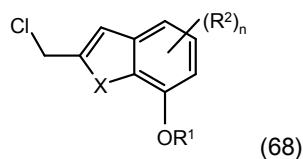
в інтермедіат формули (66)



(ii) відновлення інтермедіата формули (66) з утворенням гідроксильного інтермедіата формули (67)

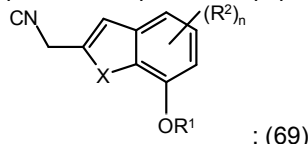


(iii) перетворення гідроксильного інтермедіата формули (67) в інтермедіат формули (68)

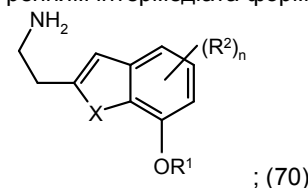


при обробці хлоруючим агентом;

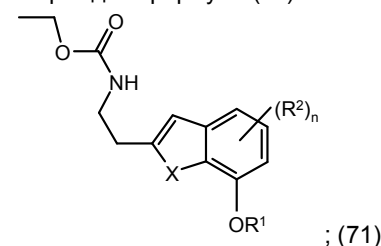
(iv) ціанування інтермедіата формули (68) з утворенням інтермедіата формули (69)



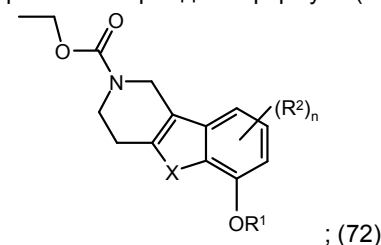
(v) відновлення інтермедіата формули (69) з утворенням інтермедіата формули (70)



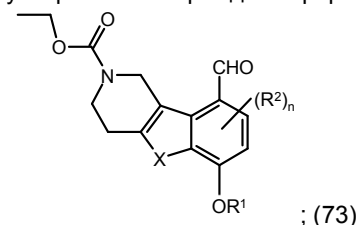
(vi) перетворення інтермедіата формули (70) в інтермедіат формули (71)



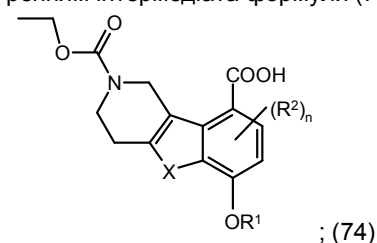
(vii) циклізацію інтермедіата формули (71) з утворенням інтермедіата формули (72)



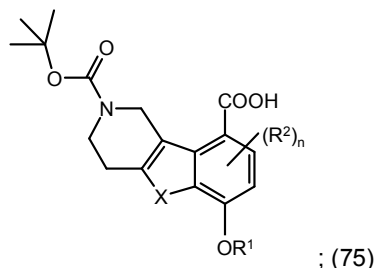
(viii) формілування інтермедіата формули (72) з утворенням інтермедіата формули (73)



(ix) окислення інтермедіата формули (73) з утворенням інтермедіата формули (74)



або (х) перетворення інтермедіата формули (74) в інтермедіат формули (75)

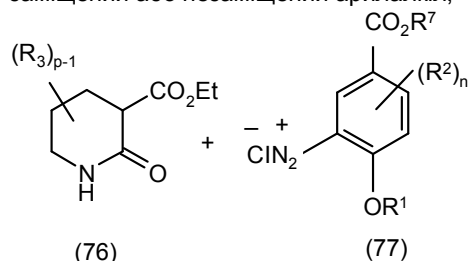


(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (а), у гетероциклічну сполуку, або (ii) перетворення інтермедіата формули (75) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і взаємодію отриманого продукту з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і (с) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

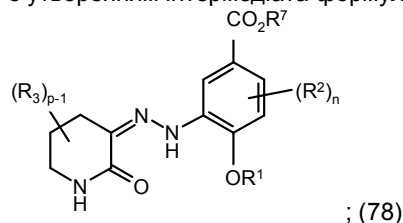
50. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, V являє собою $-\text{NR}^a$, W являє собою $-\text{C}(=\text{O})$, T й U являють собою C, пунктирні лінії [---] між T і U та між V і W у циклі відсутні, пунктирна лінія, що залишилася, являє собою подвійний зв'язок, і р являє собою 0 або 1, що включає:

(а) одну або кілька наступних стадій:

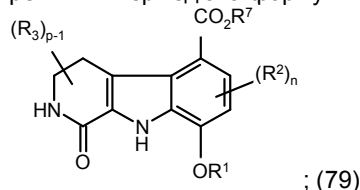
(i) взаємодію інтермедіата формули (76), де р являє собою 1 або 2, з інтермедіатом формули (77), у якому R^7 являє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений ариалкіл,



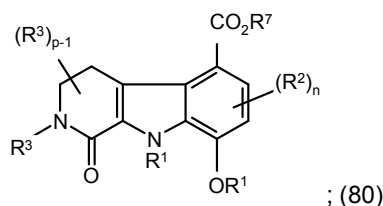
з утворенням інтермедіата формули (78)



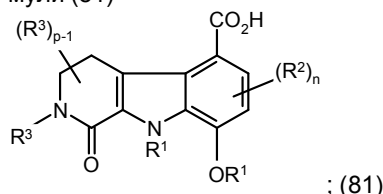
(ii) циклізацію інтермедіата формули (78) з утворенням інтермедіата формули (79)



(iii) алкілування інтермедіата формули (79) з утворенням інтермедіата формули (80)



або (iv) гідроліз інтермедіата формули (80) у присутності основи з утворенням інтермедіата формули (81)

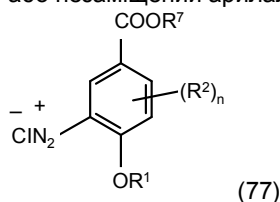


(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (а), у гетероциклічну сполуку, або (ii) перетворення інтермедіата формули (81) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і взаємодію отриманого продукту з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і (с) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

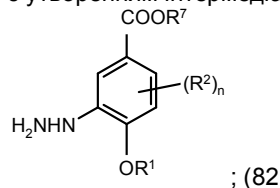
51. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, U являє собою $-\text{NR}^a$, $\text{S}(\text{O})_m$ або O; T, V і W являють собою C, пунктирні лінії [---] між T і U та між V і W у циклі відсутні, пунктирна лінія, що залишилася, являє собою подвійний зв'язок, р являє собою 0, і X являє собою NR^a , що включає:

(а) одну або кілька наступних стадій:

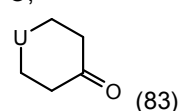
(i) відновлення інтермедіата формули (77), де R^7 являє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений ариалкіл,



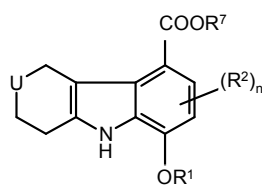
з утворенням інтермедіата формули (82)



(ii) взаємодію інтермедіата формули (82) з інтермедіатом формули (83), у якому $\text{U}=\text{NR}^a$, $\text{S}(\text{O})_m$ або O,

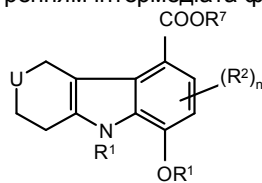


з утворенням інтермедіата формули (84)



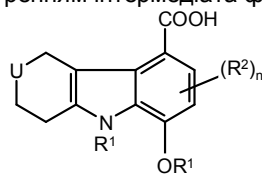
; (84)

(iii) алкілювання інтермедіата формули (84) з утворенням інтермедіата формули (85)



; (85)

або (iv) гідроліз інтермедіата формули (85) з утворенням інтермедіата формули (86)

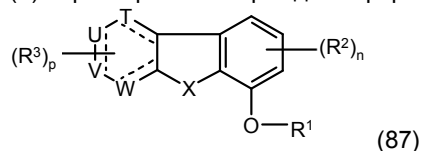


; (86)

(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (а), у гетероциклічну сполуку, або (ii) перетворення інтермедіата формули (86) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і взаємодію отриманого продукту з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і
(с) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

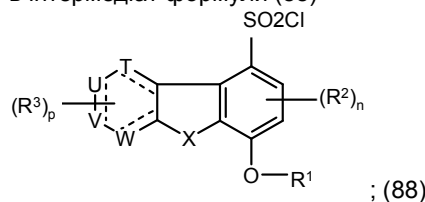
52. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де Y являє собою $-\text{SO}_2\text{NR}^4$, пунктирні лінії [---] у циклі являють собою подвійні зв'язки, r являє собою 0, і n являє собою ціле число від 0 до 2, що включає:

(а) перетворення інтермедіата формули (87)



(87)

в інтермедіат формули (88)



; (88)

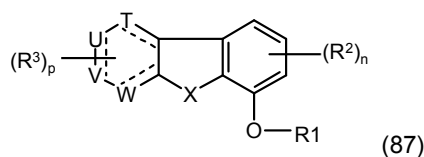
(b) взаємодію інтермедіата формули (88) з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і

(с) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

53. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де Y являє собою $-\text{NR}^4\text{SO}_2$ або $-\text{NR}^4\text{CO}$, пунктирні лінії [---] у циклі являють собою подвійні зв'язки, r являє собою 0, і n являє собою ціле число від 0 до 2, що включає:

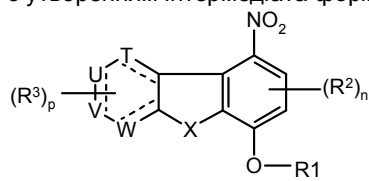
(а) одну або кілька наступних стадій:

(i) нітросилування інтермедіата формули (87)



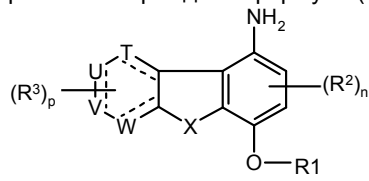
(87)

з утворенням інтермедіата формули (89)



; (89)

(ii) відновлення інтермедіата формули (89) з утворенням інтермедіата формули (90)



; (90)

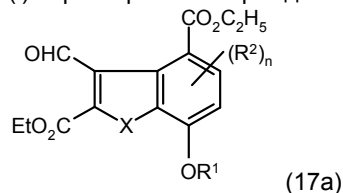
(b) взаємодію інтермедіата формули (90) зі сполукою формули ArSO_2Cl або ArCOCl з утворенням гетероциклічної сполуки; і

(с) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

54. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, T являє собою C, W являє собою $\text{C}=\text{O}$, U являє собою N, V являє собою NR^a , пунктирна лінія [---] між V і W у циклі відсутня, пунктирні лінії, які залишилися, являють собою подвійні зв'язки, і $r=0$, що включає:

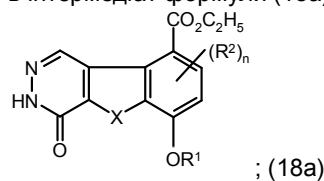
(а) одну або кілька наступних стадій:

(i) перетворення інтермедіата формули (17a)



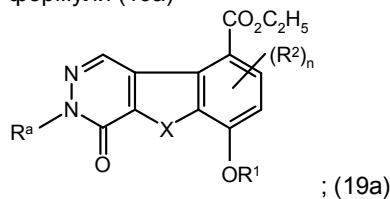
(17a)

в інтермедіат формули (18a)



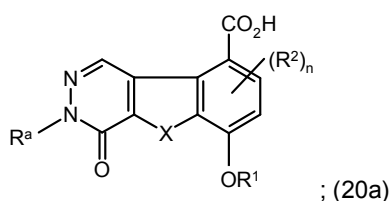
; (18a)

(ii) взаємодію інтермедіата формули (18a) зі сполукою загальної формули $\text{R}^a\text{-G}$, у якій G являє собою відхідну групу, з утворенням інтермедіата формули (19a)



; (19a)

або (iii) гідроліз інтермедіата формули (19a) в основному середовищі з утворенням інтермедіата формули (20a)

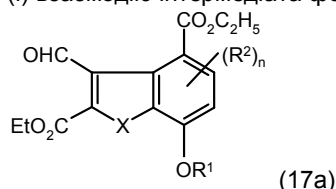


(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (a), у гетероциклічну сполуку, або (ii) перетворення інтермедіата формули (20a) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і взаємодію отриманого продукту з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і (c) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

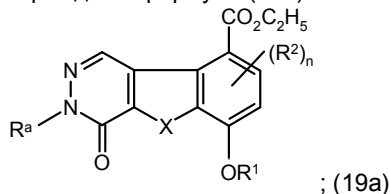
55. Спосіб отримання гетероциклічної сполуки за п.1, де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, T являє собою C, W являє собою $\text{C}=\text{O}$, U являє собою N, V являє собою NR^a , пунктирна лінія $[-\cdots]$ між V і W у циклі відсутня, пунктирні лінії, що залишилися, являють собою подвійні зв'язки, і $p=0$, що включає:

(a) одну або кілька наступних стадій:

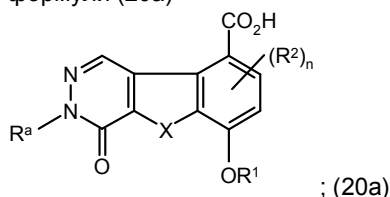
(i) взаємодію інтермедіата формули (17a)



зі сполукою формули $\text{NH}_2\text{-NHR}^a$ з утворенням інтермедіата формули (19a)



або (ii) гідроліз інтермедіата формули (19a) в основному середовищі з утворенням інтермедіата формули (20a)



(b) (i) перетворення продукту, отриманого на стадії (a), у гетероциклічну сполуку, або (ii) перетворення інтермедіата формули (20a) у галогенангідрид, змішаний ангідрид або активний складний ефір і взаємодію отриманого продукту з аміном формули ArNHR^4 з утворенням гетероциклічної сполуки; і (c) можливе перетворення гетероциклічної сполуки в її сіль або N-оксид.

56. Сполука, що являє собою:

етил-4-форміл-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-2-карбоксилат;
2-етоксикарбоніл-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-4-карбонову кислоту;
2-етил-4-метил-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат;

2-етил-4-метил-3-бромметил-7-метоксибензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат;
2-етил-4-метил-3-форміл-7-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат;
метил-7-метокси-2-метилбензо[b]фуран-4-карбоксилат;
метил-2-бромметил-7-метоксибензо[b]фуран-4-карбоксилат;
метил-2-форміл-7-метоксибензо[b]фуран-4-карбоксилат;
(Z)-3-(7-метокси-4-метилоксикарбонілбензо[b]фуран-2-іл)-2-пропену кислоту,
метил-2-[(Z)-2-азидокарбоніл]-1-етеніл-7-метоксибензо[b]фуран-4-карбоксилат;
2-етоксикарбоніл-7-гідрокси-3-метилбензо[b]фуран-4-карбонову кислоту;
2,4-діетил-7-гідрокси-3-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат;
2,4-діетил-7-диформетокси-3-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат;
діетил-3-бромметил-7-диформетоксибензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат;
діетил-7-диформетокси-3-формілбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат;
2-(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)етанамін;
етил-2-(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)етилкарбамат;
7-гідрокси-2-метилбензо[b]фуран-4-карбальдегід;
7-циклопентилокси-2-метилбензо[b]фуран-4-карбальдегід;
7-циклопентилокси-2-метилбензо[b]фуран-4-карбонову кислоту;
метил-7-циклопентилокси-2-метилбензо[b]фуран-4-карбоксилат;
метил-7-циклопентилокси-2-бромметилбензо[b]фуран-4-карбоксилат;
метил-2-форміл-7-циклопентилоксибензо[b]фуран-4-карбоксилат;
(Z)-3-(7-циклопентилокси-4-метилоксикарбонілбензо[b]фуран-2-іл)-2-пропену кислоту;
метил-2-[(Z)-2-азидокарбоніл]-1-етеніл-7-метоксибензо[b]фуран-4-карбоксилат;
2-(7-метоксибензол[b]тіофен-3-іл)ацетамід;
2-(7-метоксибензол[b]тіофен-3-іл)етиламін;
етил-2-(7-метоксибензол[b]тіофен-3-іл)етилкарбамат;
етил-2-(7-метокси-1-бензофуран-3-іл)етилкарбамат або
1-метил-3-(2-метокси-5-карбметоксифенілгідразоно)-піперидин-2-он.
57. Сполука, що являє собою:
метил(6-метокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин)-9-карбоксилат;
метил(4-хлор-6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин)-9-карбоксилат;
метил(6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин)-9-карбоксилат;
6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбонову кислоту;
4-нітрофеніл-6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;

6-метокси-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[3,2-d]піримідин-4-он;
 4-хлор-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-d]піримідин;
 6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-d]піримідин;
 9-бром-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-d]піримідин;
 6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-d]піримідин-9-ілціанід;
 6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-d]піримідин-9-карбовову кислоту;
 4-нітрофеніл-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-d]піримідин-9-карбоксилат;
 етил-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат;
 етил-5-форміл-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат;
 2-етоксикарбоніл-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-5-карбовову кислоту;
 2-етил-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2,5-дикарбоксилат;
 2-етил-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2,5-дикарбоксилат;
 етил-6-диформетокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
 етил-4-хлор-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
 етил-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
 6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-с]піридазин-9-карбовову кислоту;
 4-нітрофеніл-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
 2-трет-бутилоксикарбоніл-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-5-карбовову кислоту;
 2-(трет-бутил)-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2,5-дикарбоксилат;
 трет-бутил-5-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат;
 2-етилоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[3,2-с]піридин;
 2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[3,2-с]піридин-9-карбальдегід;
 2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[3,2-с]піридин-9-карбовову кислоту;
 4-нітрофеніл-(2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[3,2-с]піридин)-9-карбоксилат;
 метил-1-гідрокси-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат;
 метил-1-хлор-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат;
 метил-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат;
 6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбовову кислоту;

4-нітрофеніл-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат;
 етил-8-метокси-3,4-дигідро[1]бензофууро[2,3-с]піридин-2(1H)-карбоксилат;
 етил-5-форміл-8-метокси-3,4-дигідро[1]бензофууро[2,3-с]піридин-2(1H)-карбоксилат;
 2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[2,3-с]піридин-5-карбовову кислоту;
 4-нітрофеніл-2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксилат;
 2-(трет-бутоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[2,3-с]піридин-5-карбовову кислоту;
 4-нітрофеніл-2-(трет-бутилоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[2,3-с]піридин-5-карбоксилат;
 6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[3,2-с]піридин-9-карбовову кислоту;
 2-(трет-бутоксикарбоніл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[3,2-с]піридин-9-карбовову кислоту;
 4-нітрофеніл-2-(трет-бутилоксикарбоніл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат;
 метил-1-гідрокси-6-циклопентилоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат;
 метил-1-хлор-6-гідроксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат;
 метил-1-хлор-6-диформетилоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат;
 метил-6-диформетилоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат;
 6-диформетилоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбовову кислоту;
 4-нітрофеніл-6-диформетилоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат;
 2-трет-бутил-9-метил-6-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піридо[4,3-b]індол-2,9-дикарбоксилат;
 2-трет-бутил-9-метил-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піридо[4,3-b]індол-2,9-дикарбоксилат;
 2-трет-бутилоксикарбоніл-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піридо[4,3-b]індол-9-карбовову кислоту;
 2-трет-бутил-9-(4-нітрофеніл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піридо[4,3-b]індол-9-дикарбоксилат;
 трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридинілкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол-2-карбоксилат;
 метил-8-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксилат;
 метил-8-метокси-9-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксилат;
 метил-8-метокси-2,9-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксилат;
 8-метокси-2,9-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбовову кислоту;

п-нітрофеніл-8-метокси-2,9-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксилат;
 етил-6-дифторметокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
 6-дифторметокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбонову кислоту;
 4-нітрофеніл-6-дифторметокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
 етил-3-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
 3-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбонову кислоту;
 4-нітрофеніл-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;

етил-6-дифторметокси-3-бутил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
 6-дифторметокси-3-бутил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбонову кислоту;
 4-нітрофеніл-6-дифторметокси-3-бутил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
 етил-6-дифторметокси-3-циклопентил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат;
 6-дифторметокси-3-циклопентил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбонову кислоту або
 4-нітрофеніл-6-дифторметокси-3-циклопентил-4-оксо-3,4-дигідробензо-[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат.

Даний винахід відноситься до нових трициклічних інгібіторів фосфодіестерази-4 (PDE-4), а також їх аналогів, таутомерів, енантіомерів, діастереомерів, репоізомерів, стереоізомерів, поліморфних модифікацій, фармацевтично прийнятних солей, відповідних N-оксидів і фармацевтично прийнятих сольватів вказаних речовин, до фармацевтичних композицій, що містять вказані сполуки, і до їх застосування для лікування станів, опосередкованих інгібуванням PDE-IV, таких як астма й хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ).

Запалення дихальних шляхів характеризується рядом серйозних захворювань легенів, що включають астму й хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ). Явища, що призводять до обструкції дихальних шляхів, включають набряк дихальних шляхів, проникнення запальних клітин у легені, вироблення різних медіаторів запалення й виділення надмірної кількості слизу. Дихальні шляхи пацієнтів, що страждають астмою, інфільтровані запальними лейкоцитами, велику частину яких складають еозинофіли. Величина астматичної реакції пов'язана з кількістю еозинофілів, присутніх у легенях.

У легенях пацієнтів, які страждають астмою, були виявлені високі концентрації еозинофілів, тоді як у легенях звичайних людей еозинофіли містяться в надзвичайно малих кількостях. Вони здатні лізувати і активувати клітини, а також руйнувати тканини. При активації вони синтезують і вивільняють запальні цитокіни, наприклад, IL-1, IL-3 і TNF-α, та запальні медіатори, такі як PAF, LTD4, а також їх кисневі похідні, які можуть викликати набряки і бронхоконстрикцію. Відомо також, що в патогенезі ряду аутоімунних і запальних захворювань бере участь фактор некрозу пухлин (tumor necrosis factor TNF-α). Таким чином, управління сигнальною функцією цитокінів або протіканням бюсинтетичних реакцій, пов'язаних з цими

білками, може забезпечити позитивний терапевтичний ефект при вказаних хворобливих станах. Було переконливо продемонстровано, що вироблення TNF-α у прозапальних клітинах стає менш вираженим при підвищенні рівня внутрішньоклітинного циклічного аденозин-3',5'-монофосфату (сAMP). Цей вторинний месенджер регулюється ферментами сімейства фосфодіестерази (PDE). Ферменти фосфодіестерази відіграють невід'ємну роль у механізмах клітинної сигналізації шляхом гідролізу сAMP і сGP з утворенням їхніх неактивних 5'-форм. Таким чином, інгібування PDE-ферментів призводить до підвищення концентрації сAMP та/або сGP і змінює внутрішньоклітинну реакцію на додаткові клітинні сигнали шляхом дії на процеси, медіаторами яких є циклічні нуклеотиди. Оскільки вважають, що еозинофіли є критичними прозапальними мішенями астми, ідентифікація експресії сімейства генів PDE-4 в еозинофілах призводить до PDE-4, як до потенційної терапевтичної мішені астми [Rogers, D.F., Giembycz, M.A., Trends Pharmacol. Sci., 19, 160-164(1998); Barnes, P.J., Trends Pharmacol. Sci., 19, 415-423 (1998)].

На основі послідовностей амінокислот й/або послідовності ДНК, специфічності субстрата й чутливості до фармакологічних агентів, у ссавців виділяють десять сімейств циклічних нуклеотидних фосфодіестераз (PDEs) [Soderling, S.H., Bayuga, S.J., i Beavo, J.A., Proc Natl. Acad Sci., USA, 96,7071-7076 (1999); Fujishige, K., Kotera, J., Michibata, H., Yuasa, K., Takebayashi, Si, Okamura, K. i Omori, K., J. Biol. Chem., 274, 18438-18445 (1999)]. Багато типів клітин виділяють більше однієї PDE; розподіл ізоензимів між клітинами також змінюється в широких межах. Таким чином, розробка високоселективних по відношенню до ізоензимів інгібіторів PDE забезпечує унікальну можливість для селективного управління різними патофізіологічними процесами.

Фосфодіестераза 4 типу (PDE-4) це фермент, який регулює діяльність клітин, що викликають запалення легенів. PDE-4, специфічний до cAMP-і незалежний від Ca^{2+} - фермент, являє собою ключовий ізофермент при гідролізі cAMP у мастоцитах, базофілах, еозинофілах, моноцитах і лімфоцитах. Взаємозв'язок між підвищенням концентрації cAMP у клітинах запалення і релаксацією гладкої мускулатури дихальних шляхів і уповільненням вивільнення медіаторів викликає широкий інтерес у створенні інгібіторів PDE-4 [Trophy, T.J., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 351-370 (1998)]. Надмірне або нерегульоване вироблення TNF- α пов'язане з опосередкуванням або загостренням ряду небажаних фізіологічних станів, наприклад, остеоартриту і інших артритних станів, септичного шоку, ендотоксичного шоку, респіраторного дистресс синдрому і резорбції кісток. Оскільки TNF- α також бере участь в появі і розвитку аутоімунних захворювань, інгібітори PDE-4 можуть знайти застосування як терапевтичні агенти для лікування ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу і хвороби Крона. [Nature Medicine, 1, 211-214 (1995) і там же, 244-248].

Лікарські препарати, здатні селективно інгібувати PDE-4, викликають значний інтерес, який обумовлений декількома факторами. Розподіл PDE-4 у тканинах свідчить про те, що патології, які відносяться до центральної нервової та імунної систем, можна лікувати селективними інгібіторами PDE-4. Крім того, підвищення внутрішньоклітинної концентрації cAMP, очевидний біохімічний наслідок інгібування PDE-4, було охарактеризоване в імункомпетентних клітинах, у яких воно діє як дезактивуючий сигнал.

Нещодавно в сімейство PDE-4 було включено ще чотири підтипи - від PDE-4A до PDE-4D, кожен з яких кодується певним геном (British Journal of Pharmacology; 1999; v.128; p.1393-1398).

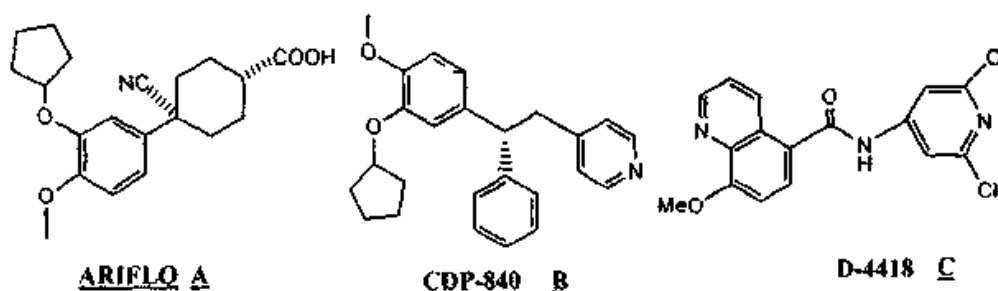
Було показано, що підвищення рівнів cAMP усередині цих клітин призводить до придушення клітинної активації, що, у свою чергу, уповільнює вироблення й вивільнення прозапальних цитокінів, наприклад, TNF- α . Оскільки вважають, що еозинофіли є критичними прозапальними мішенями астми, визначення експресії сімейства генів PDE-4 в еозинофілах призводить до PDE-4, як до потенційної терапевтичної мішені астми.

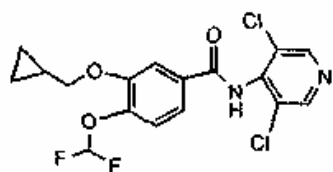
На жаль, застосовуваність декількох інгібіторів PDE-4 обмежена через наявність у них небажано-

го профілю побічних ефектів, які включають нудоту й блювоту (через дію PDE-4 на центральну нервову систему), а також виділення шлункової кислоти через дію PDE-4 на парієтальні glanduloцити 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)). Один з самих перших інгібіторів PDE-4, Rolipram™, був вилучений з клінічної розробки через наявність у нього абсолютної неприйнятності побічних дій (Zeller E. et. al., Pharmacopsychiatr., 17, 188-190 (1984), повністю включено в дійсний опис шляхом посилання). Нещодавно були виявлені серйозні побічні ефекти декількох молекулярних інгібіторів PDE-4 при клінічних випробуваннях на людях.

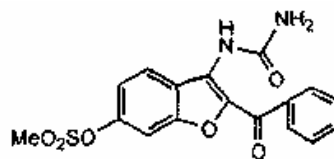
На PDE-4 ссавців є два центри зв'язування, які можуть зв'язуватися з молекулами інгібітора. Крім того, PDE-4 існує у двох різних формах, які представлені різними конформаціями. Вони були названі «PDE-4H центр зв'язування Rolipram з високим ступенем спорідненості» й «PDE-4L центр зв'язування Rolipram з низьким ступенем спорідненості» [Jacobitz, S., McLaughlin, M.M., Livi, G.P., Burman, M., Trophy, T.J., Mol. Pharmacol., 50, 891-899 (1996)]. Було показано, що деякі побічні ефекти (блювота й виділення шлункової кислоти) пов'язані з інгібуванням PDE-4H, тоді як деякі корисні дії пов'язані з інгібуванням PDE-4L. Також було виявлено, що людська рекомбінантна PDE-4 існує в чотирьох ізоформах A, B, C та D [Muller, T., Engels, P., Fozard, J.R., Trends Pharmacol Sci., 17, 294-298 (1996)]. Було виявлено, що сполуки, які мають більшу PDE-4D ізоензимну селективність по відношенню до ізоензимів A, B або C, мають меншу кількість побічних ефектів, ніж Rolipram [Hughes, B. et.al., Br. J. Pharmacol. 1996, 118, 1183-1191]. Таким чином, селективні інгібітори ізоензима PDE-4D мають терапевтичну ефективність при лікуванні запальних захворювань, наприклад, астми й інших респіраторних захворювань, але не викликають небажаних побічних ефектів, які характерні для раніше відомих неселективних інгібіторів PDE-4.

Не дивлячись на те, що декілька дослідницьких груп у всьому світі намагаються розробити високоселективні інгібітори ізоензимів PDE-4, до недавнього часу їхні успіхи були вельми обмеженими. Відомі різні сполуки, які проявляють інгібуючу активність відносно PDE-4:

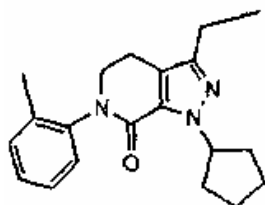




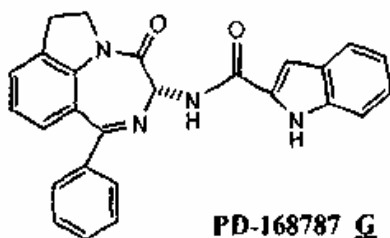
Reflumilast D



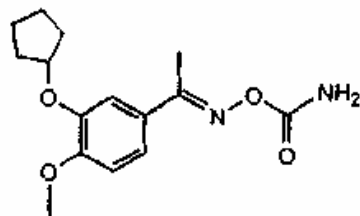
Bay-19-8004 E



CP - 220,629 F



PD-168787 G

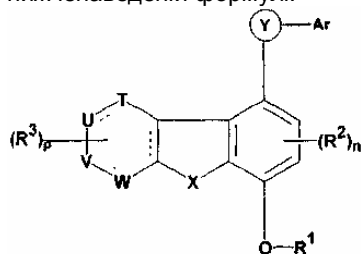


Filaminast H

Такі сполуки як "Ariflo" формули А, що розроблено SmithKline Beecham, Roflumilast формули D, що розроблено Вук Gulden, і Bay-19-8004 формули Е, що розроблено Bayer, досягли вищої стадії клінічних випробувань на людях. Інші сполуки, які проявляють потенційну активність в інгібуванні PDE-4, включають сполуку CDP-840 формули В, розроблену Celltech, сполуку D-4418 формули С, розроблену Schering Plough, сполуку 5CP-220.629 формули F, розроблену Pfizer, сполуку PD-168787 формули G, розроблену Parke Davis, і сполуку Filaminast формули H, розроблену Wyeth. Проте вважають, що через проблеми, пов'язані з ефективністю й побічними ефектами, сполуки Ariflo, CDP-840 та Bay-19-8004 були вилучені з клінічних випробувань, де їх випробовували як можливі медикаменти для лікування астми. Інші сполуки формул С й F у даний час знаходяться на стадії 1 клінічних випробувань.

У Міжнародних патентних заявках №№WO 2004/037805 й WO 2004/089940 описані трициклічні сполуки, вкритовувані для лікування запальних й алергійних захворювань.

Даний винахід відноситься до нових гетероциклічних сполук, які інгібують PDE-4, і відповідають нижченаведеній формулі:



(1)

у якій

кожен з R^1 , R^2 і R^3 може бути однаковим або різним і незалежно являти собою, водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкеніл, заміщений або незаміщений циклоалкенілалкіл, заміще-

ний або незаміщений арил, заміщений або незаміщений ариалалкіл, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, $-NR^5R^6$, $-C(=L)-R^5$, $-C(O)-R^5$, $-C(O)O-R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_m-R^5$, $-S(O)_m-NR^5R^6$, нітрогрупу, $-OH$, ціаногрупу, оксо, форміл, ацетил, галоген $-OR^5$, $-SR^5$, або захисну групу, або, якщо два замітники R^2 або два замітники R^3 знаходяться в орто-положенні один до одного, то ці два замітники можуть бути об'єднані з утворенням 3-7-членного, можливо заміщеного, насиченого або ненасиченого циклу, який може включати до двох гетероатомів, вибраних з O, NR^5 або S;

кожен з R^5 і R^6 може бути однаковим або різним і незалежно являти собою: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкеніл, заміщений або незаміщений циклоалкенілалкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл, заміщений або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, нітрогрупу, галоген, -OH, ціаногрупу, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$, $-S(O)_m-NR^aR^b$, $-C(=NR^a)-R^b$, $-C(=NR^a)-NR^aR^b$, $-C(=S)-NR^aR^b$, $-C(=S)-R^a$, $-N=C(R^aR^b)$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, або захисну групу, або R^5 і R^6 можуть бути з'єднані один з одним атомом, до якого вони приєднані з утворенням 3-7-членного, можливо, заміщеного, насиченого або ненасиченого циклу, який може включати до двох гетероатомів, вибраних з O, NR^a або S;

кожен з R^a і R^b може бути однаковим або різним і незалежно являти собою: водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкеніл, заміщений або незаміщений циклоалкенілалкіл, заміщений або

незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл, заміщену або незаміщену гетероциклічну групу, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, нітрогрупу, -OH, ціаногрупу, форміл, ацетил, галоген, захисну групу, -C(O)-R^a, -C(O)O-R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_m-R^a, -S(O)_m-NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a або -SR^a;

Ag є заміщеним або незаміщеним арилом, заміщеним або незаміщеним арилалкілом, заміщеним або незаміщеним гетероциклом, заміщеним або незаміщеним гетероциклоалкілом, заміщеним або незаміщеним гетероарилом чи заміщеним або незаміщеним гетероарилалкілом,

L є O, S або NR^a, де R^a визначений вище;

n є цілим числом від 0 до 2;

p є цілим числом від 0 до 8;

кожен з T, U, V і W незалежно є C, C=O, N, NR^a, O або S, з тією умовою, що щонайменше один з T, U, V і W є N, NR^a, O або S, де R^a визначений вище;

кожна пунктирна лінія [---] у циклі є можливим подвійним зв'язком;

X є O, S(O)_m або NR^b, де R^b визначений вище;

кожен з m незалежно є 0, 1 або 2;

Y є -C(O)NR⁴-, -NR⁴SO₂-, -SO₂NR⁴- або -NR⁴C(O)-;

R⁴ являє собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, гідроксил, -OR^a (де R^a визначений вище), заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероарил чи заміщений або незаміщений гетероарилалкіл

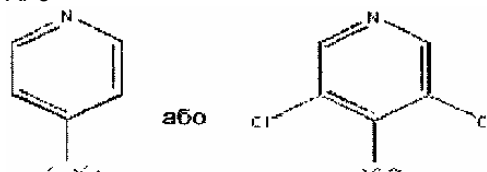
або аналог, таутомер, регіоізомер, стереоізомер, енантіомер, діастереомер, поліморф, фармацевтично прийнятну сіль, N-оксид або фармацевтично прийнятний сольват вказаної сполуки.

Іншою переважною сполукою є сполука Формули I, у якій замітники в заміщеному алкілі, заміщеному алкенілі, заміщеному алкінілі, заміщеному циклоалкілі, заміщеному циклоалкілалкілі, заміщеному циклоалкенілі, заміщеному циклоалкенілалкілі, заміщеному арилалкілі, заміщеному арилі, заміщеному гетероарилі, заміщеному гетероарилалкілі, заміщеному гетероцикліалкілі, заміщеному циклі і заміщеному алкілкарбонілі можуть бути однаковими або різними і обраними з наступних заміників, водень, гідроксил, галоген, карбоксильна група, ціаногрупа, нітрогрупа, оксо (=O), тіо (=S), заміщений або незаміщений алкіл, заміщена або незаміщена алкоксигрупа, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкеніл, заміщений або незаміщений циклоалкенілалкіл, заміщена або незаміщена аміногрупа, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений гетеро-

цикл, заміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл, заміщений або незаміщений гуанідін, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^x(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^x(O)R^y, -NR^x(S)R^y, -NR^x(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y-, -SO₂NR^xR^y-, -OR^x-, -OR^x(O)NR^yR^z-, -OR^x(O)OR^y-, -OC(O)R^x-, -OC(O)NR^xR^y-, -R^xNR^y(O)R^z-, -R^xOR^y-, -R^x(O)OR^y-, -R^x(O)NR^yR^z-, -R^x(O)R^y-, -R^xOC(O)R^y-, -SR^x-, -SOR^x-, -SO₂R^x чи -ONO₂, у яких R^x, R^y і R^z у кожній з вищезгаданих груп може являти собою водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкеніл, заміщений або незаміщений циклоалкенілалкіл, заміщену або незаміщену аміногрупу, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикл.

Іншою переважною сполукою є сполука Формули I, у якій Ag являє можливо заміщений феніл, можливо заміщений піридил або можливо заміщений піридил -N-оксид, у якому один або декілька можливих заміників можуть бути однаковими або різними й незалежно являти собою, водень, гідроксильну групу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксильну групу, трифторалкіл, заміщений або незаміщений алкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщену або незаміщену алкілкарбонілоксигрупу, заміщену або незаміщену аміногрупу або моно- або ди-заміщену або незаміщену алкіламіногрупу.

Також переважною є сполука Формули I, у якій Ag є



Додатково кращою є сполука Формули I, у якій обидва U й V є N, а обидва T й W є C.

Додатково кращою є сполука, що відповідає Формулі I, у якій T й V обидва є N, а U й W обидва є C.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій T, V й W є C, і U є N.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій T, V і W є C, і U є NR^a.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій T, U і W є C, і V є NR^a.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій T і U є C, V є NR^a, і W є C(=O).

Додатково переважною є сполука Формули I або будь-який з вищезгаданих переважних при-

кладів реалізації, у якому T, U, V або W є NR^a , і в якому R^a є воднем. Краще, T і W не є NR^a .

Додатково переважною є сполука Формули I або будь-який з вищезгаданих переважних прикладів реалізації, у якому T, U, V або W є NR^a , і в якому R^a є метилом. Краще, T і W не є NR^a .

Додатково переважною є сполука Формули I або будь-який з вищезгаданих переважних прикладів реалізації, у якому T, U, V або W є NR^a , і в якому R^a є $-COO$ -трет-бутилом (трет-бутилоксикарбоніл). Краще, T і W не є NR^a .

Додатково переважною є сполука Формули I або будь-який з вищезгаданих переважних прикладів реалізації, у якому T, U, V або W є NR^a і у якому R^a є $-COOEt$. Краще, T і W не є NR^a .

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій X є O.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій X є $S(O)^m$, де m є 0.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій X є NR^b .

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій X є NR^b , де R^b є метилом.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій X є NR^b , де R^b є циклопропілметилом.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій X є NR^b , де R^b є бензилом.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій R^1 є заміщеним або незаміщеним алкілом.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій R^1 є $-CH_3$.

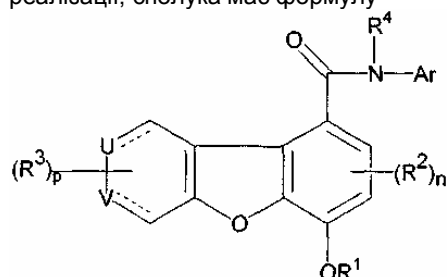
Додатково переважною є сполука Формули I, у якій R^1 є $-CHF_2$.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій n дорівнює 0.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій p дорівнює 0.

Додатково переважною є сполука Формули I, у якій Y є $-C(O)NH-$.

Відповідно до одного з переважних прикладів реалізації, сполука має формулу



у якій

кожен з U і V незалежно є C, N або NR^a (де R^a визначений вище), з тією умовою, що щонайменше один з U і V є N або NR^a ;

обидві пунктирні лінії є подвійними зв'язками або обидві пунктирні лінії відсутні;

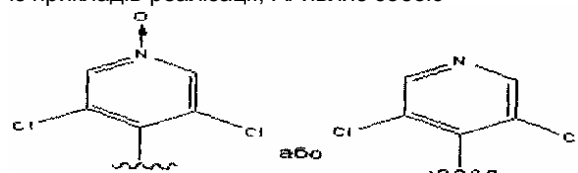
кожен з R^1 , R^2 і R^3 можуть бути однаковими або різними, і вони визначені вище; і

Ar, R^4 , n і p визначені вище

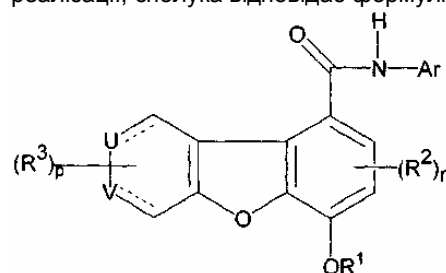
або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки.

Відповідно до більш переважного приклада реалізації, n та p дорівнюють 0, R^1 являє собою заміщений або незаміщений алкіл (краще, CH_3 або

CHF_2), а R^4 являє собою водень. R^a може являти собою, наприклад, $-COO-R^a$, де R^a являє собою заміщений або незаміщений алкіл і краще незаміщений C_1 - C_6 -алкіл. Переважною, Ar являє собою можливо заміщений феніл, можливо заміщений піридил або можливо заміщений піридил-N-оксид, у якому один або кілька можливих замісників можуть бути однаковими або різними й незалежно являти собою: водень, гідроксильну групу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксильну групу, трифторалкіл, заміщений або незаміщений алкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщену або незаміщену алкілкарбонілоксигрупу, заміщену або незаміщену аміногрупу або моно- або ди-заміщену або незаміщену алкіламіногрупу. Відповідно до одного із прикладів реалізації, Ar являє собою



Відповідно до іншого переважного приклада реалізації, сполука відповідає формулі



у якій

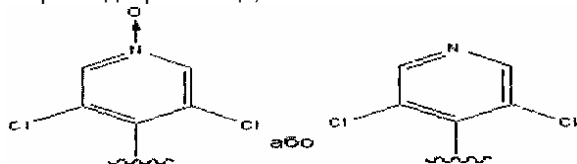
або (i) U являє собою N, V являє собою N або C, і обидві пунктирні лінії являють собою подвійні зв'язки, або (ii) U являє собою NR^a (де R^a визначений вище), V являє собою C, і обидві пунктирні лінії відсутні;

кожен з R^1 , R^2 й R^3 можуть бути однаковими або різними, і вони визначені вище, і Ar, n та p визначені вище,

або фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки.

Відповідно до більш переважного приклада реалізації, n і p дорівнюють 0, і R^1 являє собою заміщений або незаміщений алкіл. R^a може являти собою, наприклад, $-COO-R^a$, де R^a являє собою заміщений або незаміщений алкіл й, краще, незаміщений C_1 - C_6 -алкіл. Переважно, Ar являє собою можливо заміщений феніл, можливо заміщений піридил або можливо заміщений піридил-N-оксид, у якому один або кілька можливих замісників можуть бути однаковими або різними й незалежно являти собою: водень, гідроксильну групу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, карбоксильну групу, трифторалкіл, заміщений або незаміщений алкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений алкілкарбоніл, заміщену або незаміщену алкілкарбонілоксигрупу, заміщену або незаміщену аміногрупу чи моно- або ди-заміщену або

незаміщену алкіламіногрупу. Відповідно до одного із прикладів реалізації, Ar являє собою



Необхідно розуміти, що деякі сполуки формули (1) можуть містити один або кілька асиметрично заміщених атомів вуглецю. Наявність одного або декількох таких центрів асиметрії в сполуках формули (1) може призводити до існування стереоізомерів, і в кожному випадку треба розуміти, що даний винахід включає всі такі стереоізомери, включаючи енантіомери й диастереомери, а також їхні суміші, включаючи рацемічні суміші. Сполуки, пропоновані згідно даного винаходу формули (1) також можуть містити, там, де це можливо, геометричні ізомери E й Z, які включають як окремі ізомери, так і суміші обох ізомерів.

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою фармацевтичну композицію, що містить одну або кілька гетероциклічних сполук, пропонованих згідно даного винаходу, і фармацевтично прийнятний наповнювач (наприклад, фармацевтично прийнятний носій або розріджувач). Фармацевтична композиція може являти собою, наприклад, дозовану лікарську форму (наприклад, таблетку або капсулу).

Сполуки формули (1), регулюють або інгібують вироблення TNF- α , оскільки вони є інгібіторами PDE-4, отже можуть бути застосовані для лікування алергійних і запальних захворювань, що включають астму, хронічний бронхіт, atopічний дерматит, кропивницю, алергійний риніт, алергійний кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт, еозинофілну гранулему, псоріаз, ревматоїдний артрит, септичний шок, діабет, виразковий коліт, хворобу Крона, реперфузійні ураження міокарда й головного мозку, хронічний гломерулонефрит, ендотоксичний шок і респіраторний дистрес синдром у дорослих. Сполуки, пропоновані згідно даного винаходу, зокрема, можуть застосовуватися при лікуванні астми й хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ).

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою спосіб лікування запального захворювання, порушення або стану, що відрізняється небажаною запальною імунною реакцією або стану пов'язаного з небажаною запальною імунною реакцією, або захворювання чи стану, викликаного надлишковою секрецією TNF- α і PDE-4 або пов'язаного з надлишковою секрецією TNF- α і PDE-4, у пацієнта, що має потребу такого лікування, шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості інгібітора PDE-4 або фармацевтичної композиції, пропонованої згідно даного винаходу.

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою спосіб лікування запального стану або імунного порушення в пацієнта, що потребує такого лікування, шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули (1) або фармацевтичної композиції, пропонованої згідно дійсного винаходу. Необмежуючі приклади

запальних станів або імунних порушень, які можна лікувати за допомогою інгібіторів PDE-4, пропонованих згідно даного винаходу, включають астму, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легенів, алергійний риніт, еозинофілну гранулему, нефрит, ревматоїдний артрит, муковісцидоз, хронічний бронхіт, розсіяний склероз, хворобу Крона, псоріаз, кропивницю, весняний кон'юнктивіт у дорослих, респіраторний дистрес синдром, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит, увеїт, алергійний кон'юнктивіт, запальні стани кишечника, виразковий коліт, екзему, atopічний дерматит і хронічне запалення. Переважно, приклади запальних станів включають алергійні запальні стани та не обмежуються ними.

Додатково переважними є запальні стани й імунні порушення легенів, суглобів, очей, кишечника, шкіри або серця.

Додатково переважними є запальні стани, обрані з групи, що включає астму й хронічне обструктивне захворювання легенів.

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою спосіб ослаблення запалення в ураженому органі або тканині шляхом доставки в орган або тканину терапевтично ефективної кількості інгібітора PDE-4 або фармацевтичної композиції, пропонованої згідно даного винаходу.

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою спосіб лікування захворювання центральної нервової системи пацієнта, що потребує такого лікування, шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості інгібітора PDE-4 або фармацевтичної композиції, пропонованої згідно даного винаходу.

Приклади що не обмежують переважні захворювання центральної нервової системи включають депресію, амнезію, слабоумство, хворобу Альцгеймера, серцеву недостатність, шок і судинні захворювання головного мозку.

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою спосіб лікування інсуліно-резистентного діабету в пацієнта, що потребує такого лікування, шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості інгібітора PDE-4 або фармацевтичної композиції, пропонованої згідно даного винаходу.

Даний винахід також відноситься до способів отримання нових гетероциклічних сполук формули (1), визначеної вище.

Термін «алкіл» відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводневого радикалу, що складається тільки з атомів вуглецю й водню, що не містить ненасичених зв'язків, що включає від одного до восьми атомів вуглецю, що з'єднаний з іншою частиною молекули одинарним зв'язком, і являє собою, наприклад, метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил (ізопропіл), н-бутил, н-пентил та 1,1-диметилетил (трет-бутил).

Термін «алкеніл» відноситься до аліфатичної вуглеводневої групи, що містить подвійний зв'язок вуглець-вуглець, що може включати нерозгалужений або розгалужений вуглецевий ланцюг, що містить від 2 до приблизно 10 атомів вуглецю, і являти собою, наприклад, етеніл, 1-пропеніл, 2-

пропеніл (аліл), ізопропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл й 2-бутеніл.

Термін «алкініл» відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого гідрокарбильного радикалу, що включає щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець й утримує від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю (переважними є радикали, що містять від 2 до 10 атомів вуглецю), що являє собою, наприклад, етиніл, пропініл і бутиніл.

Термін «алкокси» відноситься до алкільної групи, визначеної вище, приєднаної через кисневий зв'язок до залишку молекули. Приклади, що не обмежують такі групи, включають $-\text{OCH}_3$ та $-\text{OC}_2\text{H}_5$.

Термін «алкілкарбоніл» відноситься до алкільної групи, визначеної вище, приєднаної через карбонільний зв'язок до залишку молекули. Приклади, що не обмежують такі групи, включають $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ та $-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$.

Термін «алкоксикарбоніл» відноситься до алкоксигрупи, визначеної вище, приєднаної через карбонільний зв'язок до залишку молекули. Приклади, що не обмежують такі групи, включають $\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ та $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$.

Термін «алкілкарбонілокси» відноситься до алкілкарбонільної групи, визначеної вище, приєднаної через кисневий зв'язок до залишку молекули. Приклади, що не обмежують такі групи, включають $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ та $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$.

Термін «алкіламіно» відноситься до алкільної групи, визначеної вище, приєднаної через амінний зв'язок до залишку молекули. Приклади, що не обмежують такі групи, включають NH_2CH_3 , $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ та $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$.

Термін «циклоалкіл» відноситься до неароматичної моно- або поліциклічної системи, що містить від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю, наприклад, що являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Приклади, що не обмежують поліциклічні циклоалкільні груп включають пергідронафтильну, адамантильну й норборнільну групи, з'єднані містковими зв'язками циклічні групи або спіробіциклічні групи, наприклад, спіро(4,4)нон-2-іл.

Термін «циклоалкілалкіл» відноситься до циклічного радикалу, що включає від 3 до приблизно 8 атомів вуглецю, безпосередньо приєднаного до алкільної групи, що у свою чергу приєднана до основної структури будь-яким атомом вуглецю алкільної групи, якщо це призводить до утворення стабільної структури. Приклади, що не обмежують такі групи, включають циклопропілметил, циклобутеніл і циклопентеніл.

Термін «циклоалкенілалкіл» відноситься до циклічного радикалу, що включає від 3 до приблизно 8 атомів вуглецю, який включає щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, що являє собою, наприклад, циклопропеніл, циклобутеніл і циклопентеніл.

Термін «циклоалкенілалкіл» відноситься до циклічного радикалу, що включає від 3 до приблизно 8 атомів вуглецю й щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, безпосередньо приєднаного до алкільної групи, що у свою чергу приєднана до основної структури будь-яким ато-

мом вуглецю алкільної групи, якщо це призводить до утворення стабільної структури. Приклади, що не обмежують такі групи, включають циклопропенілметил, циклобутенілметил і циклопентенілметил.

Термін «арил» відноситься до ароматичного радикалу, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю, що являє собою, наприклад, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл і біфеніл.

Термін «арилалкіл» відноситься до арильної групи, визначеної вище, безпосередньо пов'язаної з алкільною групою, визначеною вище, наприклад, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ та $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

Термін «гетероцикл» відноситься до стабільного циклічного радикалу, що містить від 3 до 15 членів, що складається з атомів вуглецю й від одного до п'яти гетероатомів, обраних з групи, що включає азот, фосфор, кисень і сірку. У відповідності до цілей даного винаходу, гетероциклічний радикал може бути моноциклічною, біциклічною або трициклічною системою, що може включати конденсовані циклічні системи, циклічні системи, з'єднані містковим зв'язком або спіроциклічні системи; при цьому атоми азоту, фосфору, кисню або сірки в гетероциклічному радикалі можуть бути окислені до різних ступенів окислення. Крім того, атом азоту може бути четвертинним, і циклічний радикал може бути частково або повністю насиченим (тобто гетероароматичним). Приклади, що не обмежують такі гетероциклічні радикали, включають азетидиніл, акридиніл, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензофураніл, карбазоліл, циннолініл, деіоксоланіл, індолізиніл, нафтідриніл, пергідрозепініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, піридил, птеридиніл, пуриніл, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, ізохінолініл, тетразоліл, імідазоліл, тетрагідроізохінолініл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксоазепініл, азепаїніл, піроліл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, оксазолініл, оксазолідиніл, триазоліл, інданіл, ізоксазоліл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тiazоліл, тiazолініл, тiazолідиніл, ізотіазоліл, хінуклідиніл, ізотіазолідиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, хіноліл, ізохіноліл, декагідроізохіноліл, бензімідазоліл, тіадіазоліл, бензопіраніл, бензотіазоліл, бензооксазоліл, фурил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тієніл, бензотієніл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид, тіаморфолініл сульфон, діоксафосфоланіл, оксадіазоліл, хроманіл й ізохроманіл. Гетероциклічний радикал може бути з'єднаний з основною структурою через будь-який гетероатом або атом вуглецю, якщо це призводить до утворення стабільної структури.

Термін «гетероарил» відноситься до ароматичного гетероциклічного радикалу. Гетероарильний циклічний радикал може бути з'єднаний з основною структурою через будь-який гетероатом або атом вуглецю, якщо це призводить до утворення стабільної структури.

Термін «гетероарилалкіл» відноситься до ароматичного гетероарильного циклічного радикалу, визначеного вище, безпосередньо пов'язаного з алкільною групою. Гетероарилалкільний ради-

кал може бути з'єднаний з основною структурою через будь-який атом вуглецю алкільної групи, якщо це призводить до утворення стабільної структури.

Термін «гетероцикліл» відноситься до гетероциклічного радикалу, визначеного вище. Гетероциклічний радикал може бути з'єднаний з основною структурою через будь-який гетероатом або атом вуглецю, якщо це призводить до утворення стабільної структури.

Термін «гетероциклілалкіл» відноситься до гетероциклічного радикалу, визначеного вище, безпосередньо пов'язаного з алкільною групою. Гетероциклілалкільний радикал може бути з'єднаний з основною структурою через будь-який атом вуглецю алкільної групи, якщо це призводить до утворення стабільної структури.

Термін «цикл» або «циклічне ядро» відноситься до циклічної структури, що містить 3-10 атомів вуглецю.

Термін «захисна група» або «ЗГ» відноситься до замітника, що використовують для блокування або захисту деякої функціональної групи, в той час як інші функціональні групи сполуки можуть залишатися реакційно-здатними. Наприклад, «група, що захищає аміногрупу», являє собою замітник, приєднаний до аміногрупи, що блокує або захищає аміногрупу в сполуці. Необмежуючі приклади підходящих груп для захисту аміногрупи включають: ацетильну, трифторацетильну, трет-бутоксикарбонільну (BOC), бензилоксикарбонільну (CBz) і 9-флуоренилметиленоксикарбонільну (Fmoc) групи. Аналогічно, «група, що захищає гідроксигрупу», являє собою замітник, приєднаний до гідроксигрупи, що блокує або захищає гідроксигрупу в сполуці. Необмежуючі приклади підходящих груп для захисту гідроксигрупи включають: ацетильну, бензильну, тетрагідропіранільну й силільну групи. «Група, що захищає карбоксильну групу», відноситься до замітника в карбоксильній групі, що блокує або захищає карбоксильну групу. Приклади, що не обмежують підходящі групи для захисту карбоксильної групи включають: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, ціаноетил-, 2-(триметилсиліл)етил-, 2-(триметилсиліл)етоксиметил-, 2-(п-толуолсульфоніл)етил-, 2-(п-нітрофенілсульфоніл)етил-, 2-(дифенілфосфіно)етил- і нітроетил. Загальний опис захисних груп й їхнього застосування розглянуто в публікації T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Термін «галоген» відноситься до радикала фтора, хлора, брома або йода.

Якщо не зазначено інше, термін «заміщений», що використовується у даному описі, відноситься до заміщення будь-яким одним або декількома з перелічених заміників гідроксигрупою, галогеном, ціаногрупою, нітрогрупою, оксо ($=\text{O}$), тіо ($=\text{S}$), заміщенням або незаміщенням алкілом, заміщеною або незаміщеною алкоксигрупою, заміщенням або незаміщенням алкенілом, заміщенням або незаміщенням алкінілом, заміщенням або незаміщенням арилом, заміщенням або незаміщенням арилалкілом, заміщенням або незаміщенням циклоалкілом, замі-

щенням або незаміщенням циклоалкілалкілом, заміщенням або незаміщенням циклоалкенілом, заміщенням або незаміщенням циклоалкенилалкілом, заміщеною або незаміщеною аміногрупою, заміщенням або незаміщенням гетероариллом, заміщенням або незаміщенням гетероарилалкілом, заміщенням або незаміщенням гетероарилалкілом, заміщенням або незаміщенням гетероциклалкілом, заміщенням або незаміщенням гуанідином, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$, $-\text{NR}^x(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y(\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{R}^x(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$ й $-\text{ONO}_2$, де R^x , R^y і R^z незалежно вибирають з групи, що включає водень, заміщений або незаміщений алкіл, заміщену або незаміщену алкоксигрупу, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений арилалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений циклоалкеніл, заміщену або незаміщену аміногрупу, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений гетероциклілалкіл, заміщений або незаміщений гетероарилалкіл, або заміщений або незаміщений гетероцикл. Відповідно до одного з прикладів реалізації, замітники у вищевказаних «заміщених» групах не можуть бути заміщені додатково. Наприклад якщо замітник в «заміщеному алкілі» являє собою «заміщений арил», то заміником на «заміщеному арилі» не може бути «заміщений алкеніл».

Фармацевтично прийнятні солі, що є частиною даного винаходу, включають солі отримані з неорганічних основ (наприклад, Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn й Mn), солі органічних основ (наприклад, N,N'-діацетилетиллендуаміну глюкаміну, триетиламіну, холіну, гідроксиду, діциклогексиламіну, метформіну, бензиламіну, триалкіламіну, тіаміну й подібних основ), солі хіральних основ (наприклад, алкілфеніламіну, гліцинолу, фенілгліцинолу й подібних основ), солі природних амінокислот (наприклад, гліцину, аланіну, валіну, лейцину, ізолейцину, норлейцину, тирозину, цистину, цистеїну, метіоніну, проліну, гідроксипроліна, гістидину, омїтину, лізину, аргініну, сірину й подібних кислот), солі синтетичних амінокислот (наприклад, D-ізомерів або заміщених амінокислот), солі гуанідину, солі заміщеного гуанідину (замінники якого вибрані із групи, що включає нітрогрупу, аміногрупу, алкіл, алкеніл або алкініл), солі амонію, солі заміщеного амонію й солі алюмінію. Інші фармацевтично прийнятні солі включають солі приєднання кислот (якщо такі існують), такі як сульфати, нітрати, фосфати, перхлорати, борати, гідрогалогеніди, ацетати, тартрати, малеати, цитрати, фумарати, сукцинати, пальмоати, метансульфонати, бензоати, саліцилати, бензолсульфонати, аскорбати, гліцерофосфати, кетоглутарати й подібні їм солі. Необмежуючі приклади інших фармацевтично прийнятних солей включають четвертинні амонієві солі сполук, пропонованих згідно даного винаходу,

з алкілгалогенідами або алкілсульфатами (наприклад, MeI та $(\text{Me})_2\text{SO}_4$). Фармацевтично прийнятні сольвати можуть являти собою гідрати або включати інші розчинники кристалізації, наприклад, спирти.

Фармацевтично прийнятні сольвати включають гідрати та інші розчинники кристалізації (наприклад, спирти). Сполуки, пропоновані згідно даного винаходу, можуть утворювати сольвати з низькомолекулярними розчинниками, відповідно до способів, відомих у даній області техніки.

Термін «лікування» захворювання, порушення або стану включає:

(1) запобігання й затримку появи клінічних симптомів захворювання, порушення або стану, що розвиваються у пацієнта, який може страждати або бути схильним до появи захворювання, порушення або стану, але поки не відчуває чи не проявляє клінічних або субклінічних симптомів захворювання, порушення або стану;

(2) інгібування захворювання, порушення або стану, тобто припинення або полегшення розвитку захворювання або щонайменше одного клінічного або субклінічного симптому цього захворювання; або

(3) ослаблення захворювання, тобто регресія захворювання, порушення або стану, або щонайменше одного з його клінічних або субклінічних симптомів.

Користь, надана пацієнтові, що піддається лікуванню, є або статистично значимою, або щонайменше сприймається пацієнтом або лікарем.

Термін «пацієнт» включає ссавців (особливо, людей) і інших тварин, наприклад, домашніх тварин (наприклад, домашніх улюбленців, включаючи котів і собак) і недомашніх тварин (наприклад, диких тварин).

Термін «терапевтично ефективна кількість» означає кількість сполуки, яка при введенні пацієнтові для лікування захворювання, порушення або стану, є достатньою для здійснення такого лікування. Терапевтично ефективна кількість може змінюватися залежно від виду сполуки, захворювання й важкості захворювання, а також від віку, маси, фізичного стану й сприйнятливості пацієнта, що піддається лікуванню.

«Доставка» терапевтично ефективної кількості активного інгредієнта в конкретну область організму реципієнта означає створення терапевтично ефективної концентрації активного інгредієнта в крові в цій конкретній області організму. Це може бути досягнуто, наприклад, за рахунок локального або системного введення активного інгредієнта в організм реципієнта.

Класичні симптоми гострого запалення включають почервоніння, підвищену температуру, припухлість і біль в ураженій області, а також припинення виконання ураженим органом його функцій.

Симптоми й ознаки запалення, пов'язаного з конкретним станом, включають:

- ревматоїдний артрит - біль, припухлість, жар і неприємні відчуття в уражених суглобах; загальна й ранкова ригідність;

- інсулінозалежний цукровий діабет - цей стан може призводити до безлічі ускладнень, що вклю-

чають запалення, включаючи: ретинопатію, невропатію, нефропатію; захворювання коронарної артерії, хворобу периферійних судин і судинні захворювання головного мозку;

- аутоімунний тиреоїдит - слабкість, запори, нестача повітря, набряклість обличчя, рук і ступней, периферійні набряки, брадикардія;

- розсіяний склероз - м'язова еластичність, затуманення зору, запаморочення, слабкість кінцівок, парестезія;

- увеоретиніт - погіршення нічного зору, втрата периферійного зору;

- червона вовчанка - біль у суглобах, висипка, фоточутливість, лихоманка, м'язовий біль, набряки кистей рук й обличчя, аномальний аналіз сечі (гематурія, циліндрурія, протеїнурія), гломерулонефрит, когнітивна дисфункція, тромбоз судин, перикардит;

- склеродерма - віб्रोхвороба, припухлості кистей рук, рук, ніг й обличчя, потовщення шкіри, біль, набряки й ригідність пальців і колін, дисфункції шлунково-кишкового тракту, рестриктивний легеневий процес, перикардит, ниркова недостатність;

- інші артритні стани, обтяжені запальним процесом, наприклад, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, септичний артрит і поліартрит - лихоманка, біль, набряки, слабкість;

- інші запальні порушення мозку, наприклад, менінгіт, хвороба Альцгеймера, СНІД, слабоумість при енцефаліті - фотофобія, когнітивна дисфункція, втрата пам'яті;

- інші запальні процеси очей, наприклад, ретиніти - зниження гостроти зору,

- запальні шкірні порушення, такі як екзема, інші дерматити (наприклад, atopічні, контактні), псоріаз, опіки, викликані УФ випромінюванням (сонячні промені й подібні джерела УФ світла) - еритема, біль, лущення, набряк, неприємні відчуття;

- запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона, виразковий коліт - біль, діарея, запор, ректальна кровотеча, лихоманка, артрит;

- астма - задишка, хрипи;

- інші алергійні порушення, такі як алергійний риніт - чхання, сверблячка, виділення слизу;

- стани, пов'язані з гострими травмами, такі як церебральне ураження з наступним ударом - втрата чутливості, втрата моторики, втрата свідомості,

- ураження серцевої тканини, обумовлена ішемічною хворобою міокарда - біль, задишка;

- ураження легенів, наприклад, що зустрічаються при респіраторному дистрес синдромі в дорослих - задишка, гіпервентиляція легенів, знижене засвоєння кисню, легеневі інфільтрати;

- запалення, що супроводжує інфекцію, наприклад, сепсис, септичний шок, токсичний шок - лихоманка, дихальна недостатність, тахікардія, гіпотензія, лейкоцитоз;

- інші запальні стани, пов'язані з конкретними органами або тканинами, такі як нефрит (наприклад, гломерулонефрит) - олігурія, аномальний аналіз сечі;

- запалення апендикса - лихоманка, біль, неприємні відчуття, лейкоцитоз;

- подагра - біль, неприємні відчуття, набряки й еритема ураженого суглоба, підвищений вміст сечової кислоти в сироватці крові й/або сечі;
 - запалення жовчного міхура - абдомінальні болі й неприємні відчуття, лихоманка, нудота, лейкоцитоз;
 - хронічне обструктивне захворювання легенів - задишка, хрипи;
 - застійна серцева недостатність - задишка, хрипи, периферійні набряки;
 - діабет II типу - ускладнення, що стосуються рецепторів, що включають серцево-судинні захворювання, ураження судин ока, носа й периферійних судин, фіброз легенів - гіпервентиляція легенів, задишка, знижене засвоєння кисню;
 - судинні захворювання, такі як атеросклероз і рестеноз - біль, втрата чутливості, зниження пульсу, втрата функцій й алоїмунітет, що призводить до відторгнення трансплантата - біль, неприємні відчуття, лихоманка.

Приклади, що не обмежують субклінічні симптоми включають діагностичні ознаки запалення, поява яких може передувати прояву клінічних симптомів. Один клас субклінічних симптомів включає імунологічні симптоми, наприклад, інвазію або накопичення в органі або тканині прозапальних лімфоїдних клітин, або локальна чи периферична присутність активованих прозапальних лімфоїдних клітин, які розпізнають патогенний фактор або антиген, специфічний для органа або тканини. Активація лімфоїдних клітин може бути визначена за допомогою способів, відомих у даній області техніки.

Сполуки, пропонувані згідно даного винаходу, ефективні в широкому діапазоні доз. Наприклад, при лікуванні дорослих людей можуть бути застосовані дози приблизно від 0,05 приблизно до 1000мг, переважно, приблизно від 0,1 приблизно до 500мг на добу. Найбільш переважна доза становить приблизно від 0,5мг приблизно до 250мг на добу. При виборі режиму для пацієнта часто необхідно починати з більш високої дози, і коли стан виявляється під контролем, знижувати дозу. Точна доза залежить від виду введення ліків, бажаного виду терапії, форми прийому ліків, пацієнта, що піддається лікуванню, і маси тіла пацієнта, що піддається лікуванню, а також від переваг і досвіду лікаря або ветеринара.

Звичайно сполуки, пропонувані згідно даного винаходу, вводять у дозовану лікарську форму, що включає приблизно від 0,05 приблизно до 1000мг активного інгредієнта разом з фармацевтично прийнятним носієм.

Звичайно лікарські форми які дозують для перорального, назального, пульмонального або трансдермального введення, включають приблизно від 0,05 приблизно до 1000мг, переважно, приблизно від 0,5 приблизно до 250мг сполук, змішаних з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Деякі приклади, що не обмежують сполуки, пропонувані даним винаходом, зазначені нижче:

1. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід

2. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-d]піримідин-9-карбоксамід

3. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-c]піридин-9-карбоксамід

4. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]-піридазин-9-карбоксамід

5. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]-піридазин-9-карбоксамід натрію

6 2-етил-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-c]-піридин-2,5-дикарбоксилат

7 5-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо-[4,5]тієно[2,3-c]піридин-2-карбоксилат

8. N5-(3,5-дихлор-4-піридил)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-c]піридин-5-карбоксаміду гідрохлорид

9. етил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-бензо[4,5]фууро[3,2-c]піридин-2-карбоксилат

10. трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол-2-карбоксилат

11 трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-бензил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол-2-карбоксилат

12 трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-циклопропілметил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол-2-карбоксилат

13. N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол гідрохлорид

14. N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-бензил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол гідрохлорид

15. N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-2,5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол

16. N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-2-метил-5-бензил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол

17. трет-бутил-9-(4-піридинілкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол-2-карбоксилат

18. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід натрію

19. N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро-[2,3-c]піридин-5-карбоксамід

20. N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[2,3-c]піридин-5-карбоксаміду гідрохлорид

21. N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофууро[3,2-c]піридин-9-карбоксамід гідрохлорид

22. N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2,9-диметил-8-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксамід

23. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]-піридин-9-карбоксамід

24. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]-піридин-9-карбоксамід натрію

25. 3,5-дихлор-4-(6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[2,3-д]піридазин-9-ілкарбоксамідо)-1-піридиніумолат

26. 3,5-дихлор-4-(6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-ілкарбоксамідо)-1-піридиніумолат

27. 3,5-дихлор-4-(6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-ілкарбоксамідо)-1-піридиніумолат натрію

28. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-д]піридазин-9-карбоксамід

29. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-3-(4-хлорфеніл)-6-диформетокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-д]піридазин-9-карбоксамід

30. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетокси-3-бутил-4-оксо-3,4-

дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-д]піридазин-9-карбоксилат

31. N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетокси-3-циклопентил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-д]піридазин-9-карбоксилат

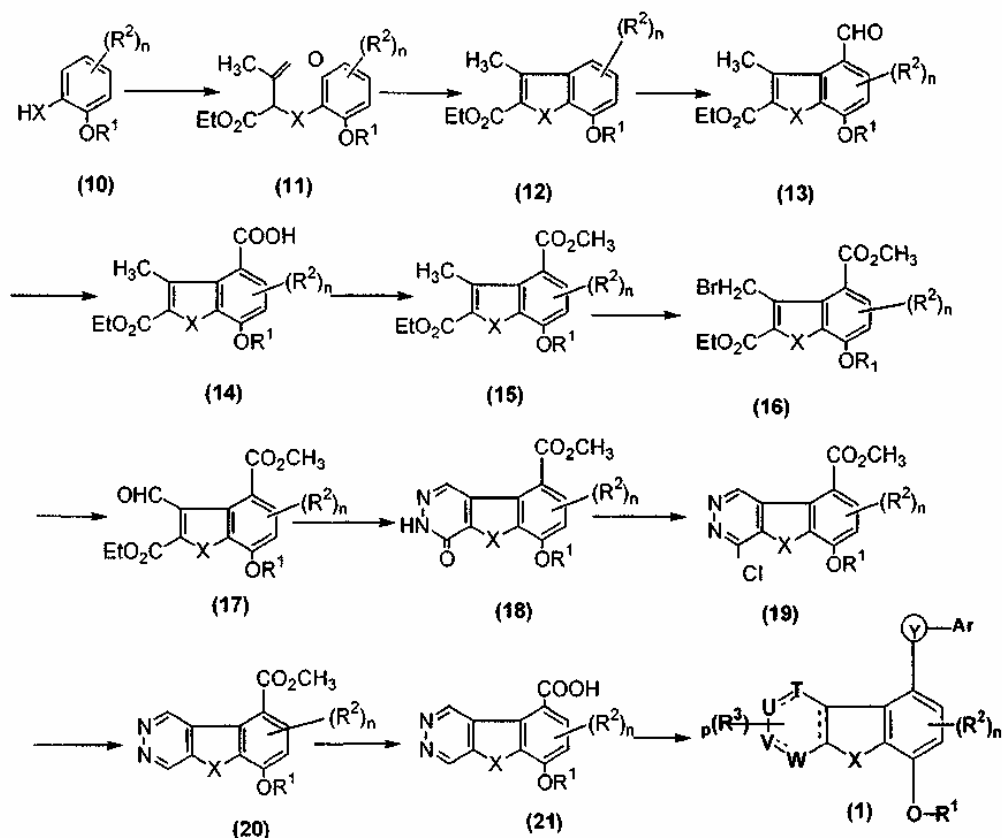
і фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук (якщо сполука описана у вигляді вільної основи) або вільна основа й інші фармацевтично прийнятні солі зазначеної сполуки (якщо сполука описана у вигляді солі).

Способи отримання

Сполуки формули (I) можуть бути отримані у відповідності з такими способами. Якщо не зазначено іншого, символи Ar, T, U, V, W, X, Y, R¹, R² й R³, використовувані в нижченаведених формулах, повинні представляти ті ж групи, що й групи, описані вище для сполук формули (1).

В одному з прикладів реалізації, сполуки формули (1), де Y являє собою -CONR⁴, T і W являють собою C, U і V являють собою N, пунктирні лінії [---] у циклі являють собою подвійні зв'язки, p=0, а Ar, X, R¹, R², R³ і n розглянуті в загальному описі, можуть бути отримані відповідно до загальної схеми синтезу I.

Загальна схема I:



У вищевказаній схемі заміщена необхідним чином сполука (10) може вступати в реакцію з 2-хлорацетоацетатом, наприклад, у присутності основи (наприклад, гідроксида натрію або подібної йому основи) з утворенням інтермедіата формули (11), що потім може піддаватися циклізації, напри-

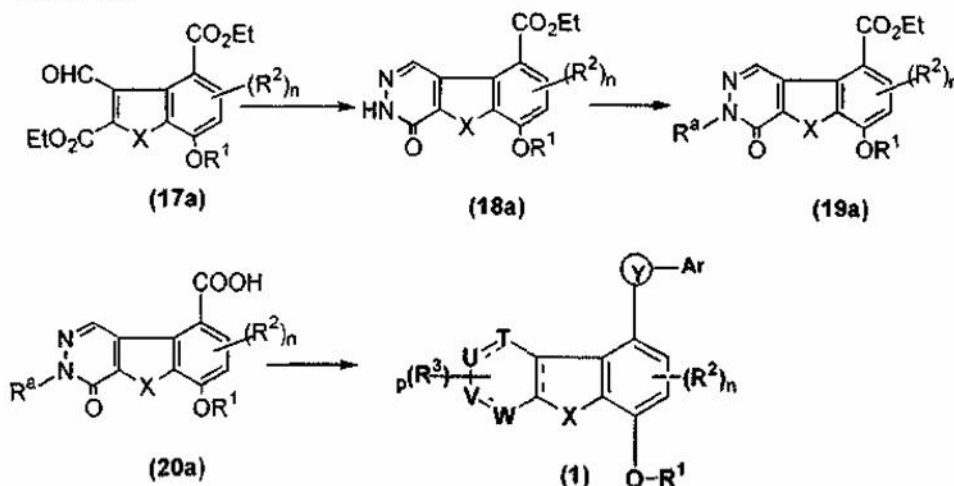
клад, у кислому середовищі (наприклад, під дією поліфосфорної кислоти (PPA) або метансульфонові кислоти або подібних їм сполук) з утворенням інтермедіата формули (12). Потім інтермедіат формули (12) може бути підданий формілюванню, наприклад, дихлорметилметилмовим ефіром у при-

сутності хлориду олова з утворенням інтермедіата формули (13). Потім інтермедіат формули (13) може окислюватися до інтермедіата формули (14), що представляє собою карбонову кислоту, наприклад, за допомогою таких окислювачів, як хлорит натрію або перманганат калію. Потім інтермедіат формули (14) може бути підданий етерифікації з утворенням інтермедіата формули (15). Потім інтермедіат формули (15) може бути перетворений в інтермедіат формули (17) через утворення інтермедіата формули (16) за допомогою реакції радикального бромовання з наступною реакцією окислення, наприклад, лужним ДМСО. Отриманий у такий спосіб інтермедіат (17) може реагувати з гідразин-гідратом з утворенням інтермедіата формули (18), що може бути підданий ароматизації за допомогою способів, відомих у даній області техніки, наприклад, при дії оксихлорида фосфору, з утворенням інтермедіата формули (19). Інтермедіат (19) потім перетворюють в інтермедіат формули

(21). Інтермедіат формули (21) може бути отриманий, наприклад, дехлоруванням, наприклад, при гідруванні на паладієвому каталізаторі, (у результаті чого отримують інтермедіат формули (20)) з наступним гідролізом. Цільові сполуки (1) можуть бути отримані при взаємодії галогенангідриду або змішаного ангідриду або активного складного ефіру інтермедіата формули (21) з підходящим аміном формули ArNHR^4 , наприклад, з використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ).

В іншому прикладі реалізації сполуки формули (1), у яких Y являє собою $-\text{CONR}^4$, T являє собою C, W являє собою C=O , U являє собою N, V являє собою NR^a , пунктирна лінія $[-\cdots-]$ між V і W у циклі відсутня, пунктирні лінії що залишилися являють собою подвійні зв'язки, $p=0$, і Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^a і n розглянуті в загальному описі, можуть бути отримані відповідно до загальної схеми синтезу Ia

Схема Ia:

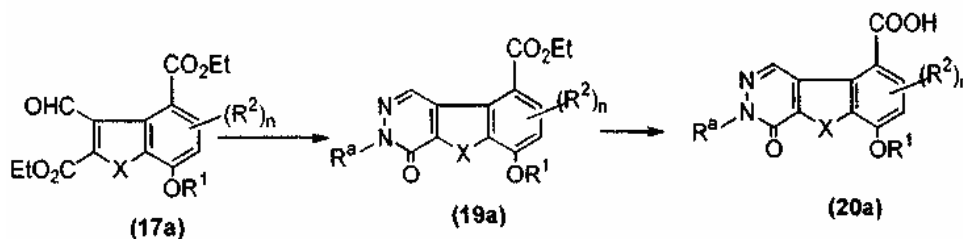


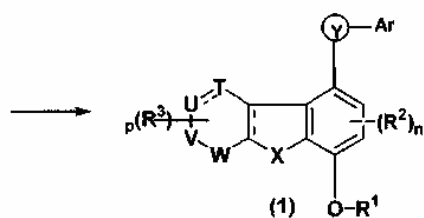
У вищевказаній схемі інтермедіат (17a) може взаємодіяти з гідразин-гідратом з утворенням інтермедіата формули (18a). Інтермедіат (18a) потім може взаємодіяти зі сполукою формули $\text{R}^a\text{-G}$ (де G являє собою групу що уходить) з утворенням інтермедіата формули (19a). Інтермедіат формули (19a) може бути гідролізований з утворенням інтермедіата формули (20a). Цільова сполука формули (1) може бути отримана при взаємодії галогенангідриду або змішаного ангідриду або активного складного ефіру інтермедіата формули (20a) з підходящим аміном формули ArNHR^4 , на-

приклад, з використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ).

В іншому прикладі реалізації сполуки формули (1), де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, T являє собою C, W являє собою C=O , U являє собою N, V являє собою NR^a , пунктирна лінія $[-\cdots-]$ між V та W у циклі відсутня, пунктирні лінії що залишилися являють собою подвійні зв'язки, $p=0$, і Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^a і n розглянуті в загальному описі можуть бути отримані відповідно до загальної схеми синтезу Ib.

Схема Ib:



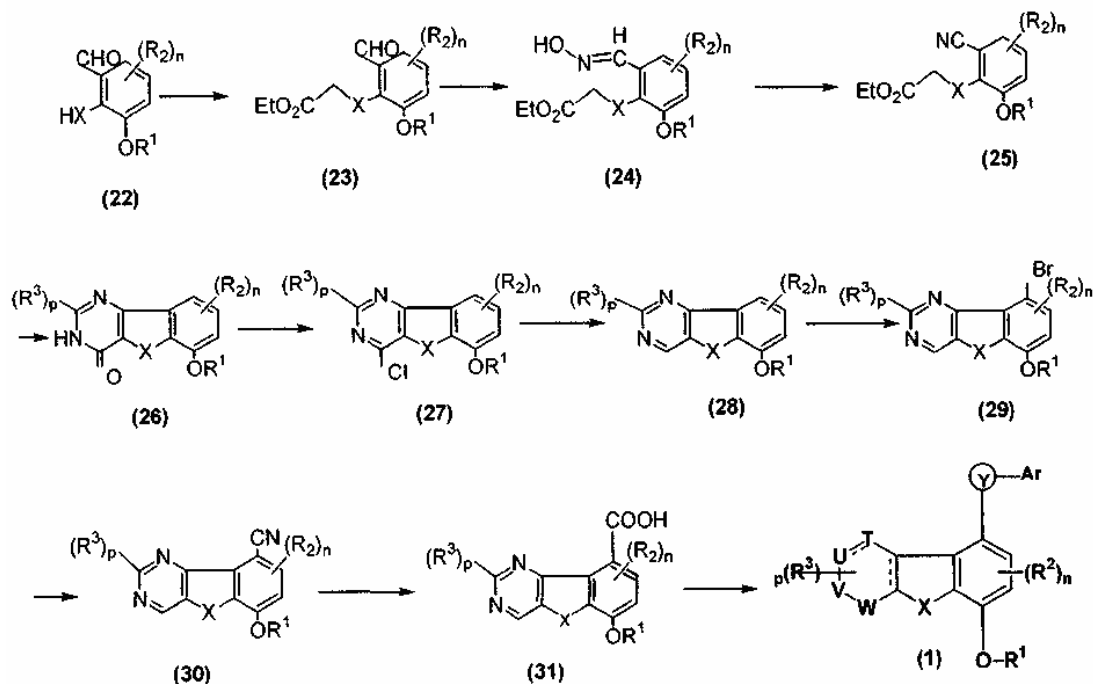


У вищевказаній схемі інтермедіат (17a) може взаємодіяти з інтермедіатом загальної формули $\text{NH}_2\text{-NHR}^a$ з утворенням інтермедіата формули (19a). Інтермедіат формули (19a) потім може бути гідролізований з утворенням інтермедіата формули (20a). Цільова сполука формули (1) може бути отримана при взаємодії галогенангідриду або змішаного ангідриду або активного складного ефіру інтермедіата формули (20a) з підходящим аміном формули ArNHR^d , наприклад, з використанням

стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ).

В іншому прикладі реалізації сполуки формули (1) де Y являє собою -CONR^d , T й V являють собою N, U і W являють собою C, пунктирні лінії $[-\cdots-]$ у циклі являють собою подвійні зв'язки, $p=0$, i Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 і n розглянуті в загальному описі, можуть бути отримані відповідно до загальної схеми синтезу II.

Загальна схема II:



У вищевказаній загальній схемі II, заміщений підходящим чином ароматичний альдегід (22) може бути перетворений в інтермедіат формули (23), наприклад, при взаємодії з етилбромацетатом у присутності основи, такої як карбонат калію або подібної йому основи. Формільна група інтермедіата (23) потім може бути перетворена в ціаногрупу у відповідності зі стандартним переходом альдегід-оксим-нітрил через інтермедіат формули (24) з утворенням інтермедіата формули (25). Циклізація, наприклад, у присутності підходящого аміду, такого як формамід або ацетамід, може призводити до утворення інтермедіата (26). Інтермедіат формули (26) може бути перетворений в інтермедіат формули (28). Наприклад, обробка інтермедіата (26) хлорокисом фосфору призводить до утво-

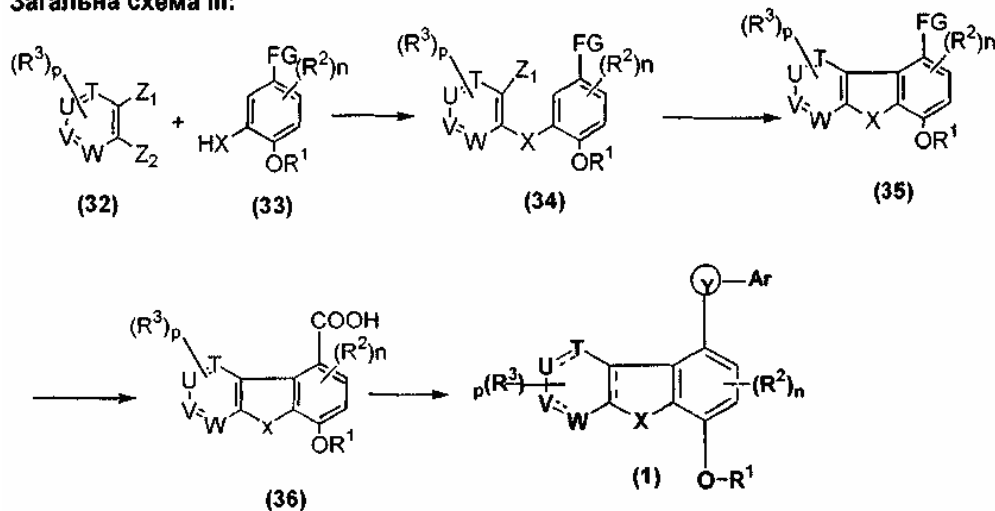
рення інтермедіата формули (27), а його наступне дехлорування, наприклад, при гідуванні в присутності паладієвого каталізатора на вугіллі може призвести до утворення інтермедіата формули (28). Інтермедіат (28) потім може бути підданий бромованню, наприклад, бромом в оцтовій кислоті, з утворенням інтермедіата (29) з наступною заміною бром ціанідом, наприклад, з використанням ціаніду міді в ДМФА, з утворенням інтермедіата (30). Гідроліз, наприклад, при впливі сірчаної кислоти, призводить до утворення проміжної карбонової кислоти формули (31). Цільові сполуки (1) можуть бути отримані при взаємодії галогенангідриду або змішаного ангідриду або активного складного ефіру інтермедіата формули (31) з підходящим аміном формули ArNHR^d , наприклад, з

використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ або в подібних умовах).

В іншому прикладі реалізації цільові сполуки формули (1), де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, пунктирні

лінії $[-\cdots-]$ у циклі являють собою подвійні зв'язки, і Ar, T, U, V, W, X, R^1 , R^2 і R^3 розглянуті в загальному описі, можуть бути отримані відповідно до загальної схеми синтезу III.

Загальна схема III:

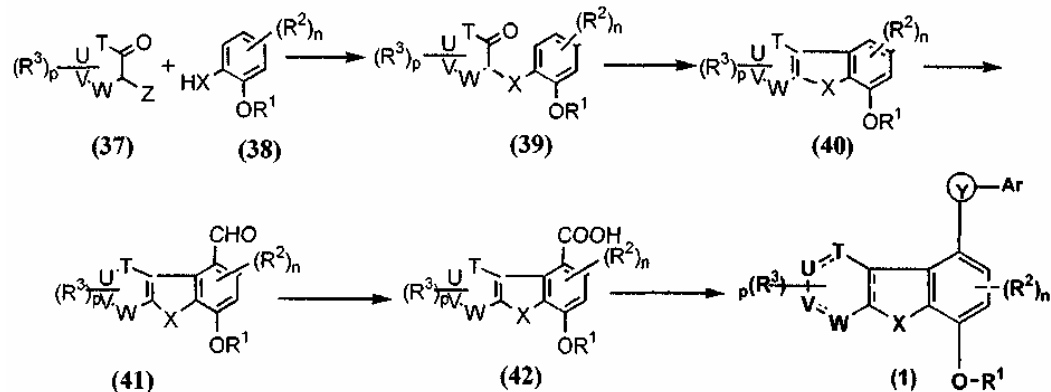


У вищевказаній загальній схемі III, інтермедіат формули (34) може бути отриманий при взаємодії сполуки формули (32) (у якій Z_1 являє собою Br або I, і Z_2 являє собою F або Cl) зі сполукою формули (33) (у якій FG являє собою алкіл, форміл, ацетил, ціано- або складноефірну групу), наприклад, у підходящому основному середовищі, такому як у присутності карбонату калію в ДМФА. Інтермедіат формули (34) потім може бути підданий циклізації з утворенням інтермедіата формули (35), наприклад, при використанні солей паладію або солей нікелю. Функціональна група (FG) в інтермедіаті формули (35) потім може бути перерозчинена в карбоксильну групу (якщо FG являє собою алкіл, форміл або ацетил, то вона може бути окислена, або, якщо FG являє собою ціано- або складноефірну групу, то вона може бути гідролізована до кар-

боксильної групи) з утворенням інтермедіата формули (36). Цільові сполуки формули (1) можуть бути отримані при взаємодії галогенангідриду або змішаного ангідриду або активного складного ефіру інтермедіата формули (36) з підходящим аміном формули ArNHR^4 , наприклад, з використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ або в подібних умовах).

В іншому прикладі реалізації, цільові сполуки формули (1), де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, пунктирні лінії $[-\cdots-]$ між T та U і між V та W у циклі відсутні, пунктирні лінії в центральному циклі являють собою подвійні зв'язки, і Ar, T, U, V, W, X, R^1 , R^2 та R^3 розглянуті в загальному описі, можуть бути отримані відповідно до загальної схеми синтезу IV.

Загальна схема IV



У вищевказаній схемі інтермедіат формули (39) може бути отриманий при взаємодії підходящим чином заміщеного або незаміщеного інтер-

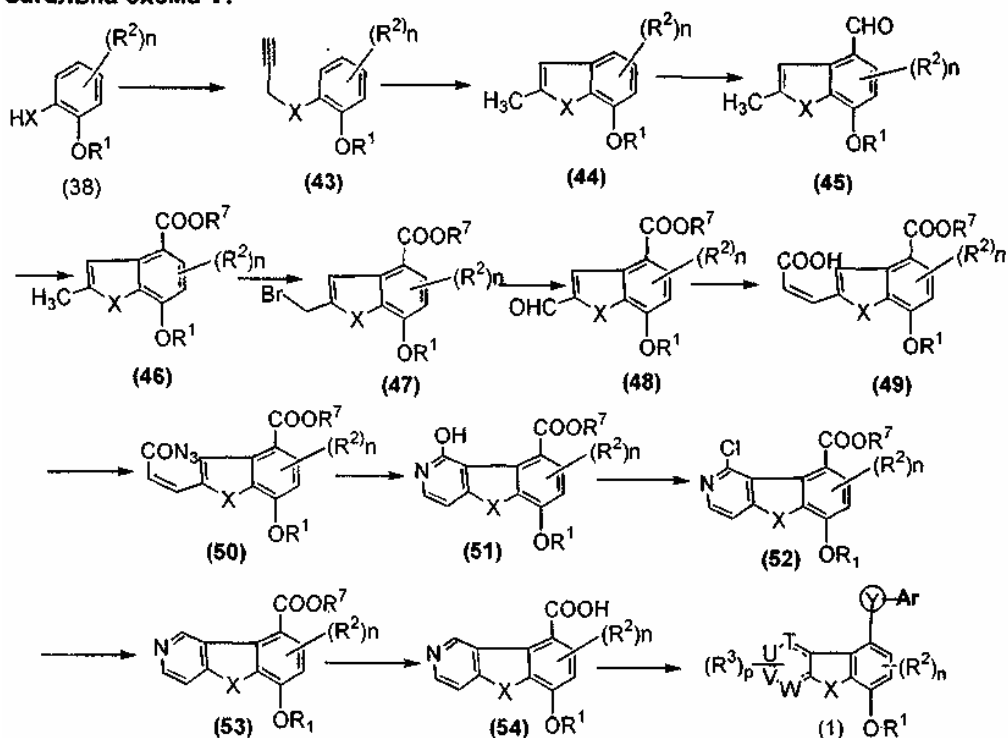
медіата формули (37) (де Z являє собою галоген) з підходящим чином заміщеним арильним інтермедіатом (38), наприклад, у підходящому основ-

ному середовищі, такому як у присутності карбонату калію в ДМФА. Інтермедіат (39) може бути підданий циклізації, наприклад, у стандартному кислому середовищі під дією поліфосфорної кислоти (PPA) або метансульфонові кислоти, з утворенням інтермедіата формули (40), що далі може бути підданий формілюванню, наприклад, з використанням стандартних, описаних у літературі способів, таких як вплив дихлорметилметилового ефіру в присутності кислоти Льюїса (наприклад, хлориду олова), з утворенням інтермедіата формули (41). Формільна група інтермедіата формули (41) потім може бути окислена до карбоксильної групи з утворенням інтермедіата (42). Цільові сполуки формули (1) можуть бути отримані при взає-

модії галогенангідриду або змішаного ангідриду або активного складного ефіру інтермедіата формули (42) з підходящим аміном формули ArNHR^4 , наприклад, з використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ або в подібних умовах).

В іншому прикладі реалізації, цільові сполуки формули (1), де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, U являє собою N; T, V та W являють собою C, пунктирні лінії $[-]$ у циклі являють собою подвійні зв'язки, $p=0$ або 1, i Ar, X, R^1 , R^2 й R^3 та n розглянуті в загальному описі, можуть бути отримані відповідно до загальної схеми синтезу V.

Загальна схема V:



У вищевказаній схемі V, інтермедіат (43) може бути отриманий при взаємодії інтермедіата формули (38) із пропаргілбромідом, наприклад, у присутності підходящої основи, такої як карбонат калію. Інтермедіат формули (43) може бути підданий циклізації, наприклад, у присутності фториду цезію, з утворенням інтермедіата (44). Інтермедіат (45) може бути отриманий шляхом формілювання інтермедіата (44), наприклад, при впливі дихлорметилметилового ефіру в присутності хлориду олова (IV). Інтермедіат (45) може бути окислений, наприклад, окислювачем (наприклад, хлоритом натрію, перманганатом калію або пероксидом водню) з наступною естерифікацією з утворенням інтермедіата формули (46), у якому R^7 являє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений арилкаліл. Інтермедіат формули (48) може бути потім отриманий шляхом бромовання інтермедіата формули (46), наприклад, NBS (N-

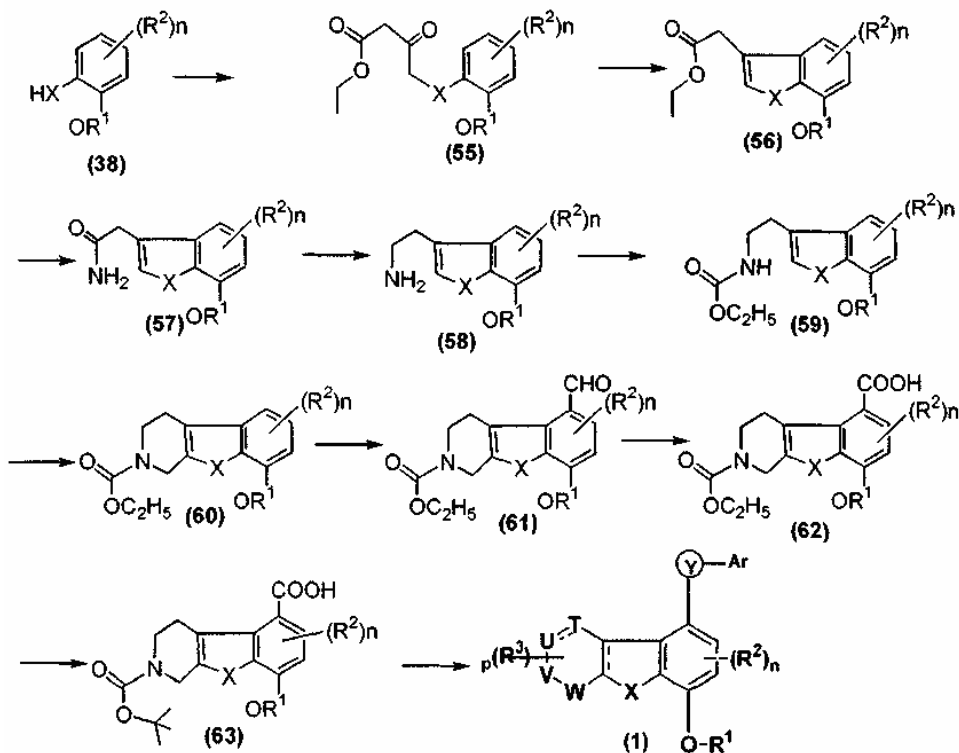
бромсукцинімідом), з утворенням інтермедіата формули (47) з наступним окисним дебромованням, наприклад, диметилсульфоксидом у присутності основи, наприклад, карбонату натрію. Інтермедіат (48) може бути перетворений в інтермедіат формули (49), наприклад, при впливі малонової кислоти в присутності основи, наприклад, піперидину. Азидо-інтермедіат формули (50) потім може бути отриманий шляхом обробки інтермедіата (49), наприклад, етилхлороформатом, з наступним впливом азиду натрію. Азидо-інтермедіат (50) може бути підданий циклізації, наприклад при температурі 180°C або вище, з утворенням інтермедіата формули (51). Інтермедіат (51) може бути перетворений, наприклад, обробкою оксихлоридом фосфору, в інтермедіат формули (52). Відновлювальне дехлорування інтермедіата (52), наприклад, на Pd/C або нікелі Ренея призводить до утворення інтермедіата (53). Гідроліз інтермедіата формули (53), наприклад, у присутності основи,

такої як гідроксид натрію або подібної йому основи, призводить до утворення інтермедіата формули (54). Цільові сполуки формули (1) можуть бути отримані при взаємодії галогенангідриду, або змішаного ангідриду, або активного складного ефіру інтермедіата формули (54) з підходящим аміном формули ArNHR^4 , наприклад, з використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА

або діізопропілетиламіну в ТГФ або в подібних умовах).

В іншому прикладі реалізації, цільові сполуки формули (1), де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, V являє собою $-\text{NR}^a$, T, U та W являють собою C, пунктирні лінії [---] між T і U та між V і W у циклі відсутні, інші пунктирні лінії являють собою зв'язки, $p=0$ або 1, i Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^a й n розглянуті в загальному описі, можуть бути отримані відповідно до загальної схеми синтезу VI.

Загальна схема VI:

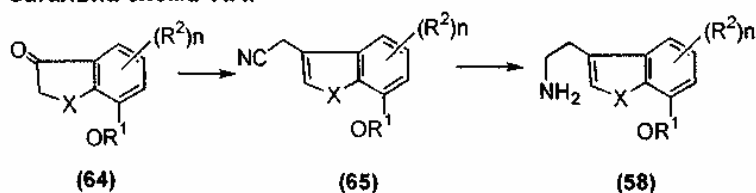


У вищевказаній схемі VI, інтермедіат (55) може бути отриманий при взаємодії інтермедіата формули (38) з 4-хлоретилацетоацетатом, наприклад, у присутності підходящої основи, такої як карбонат калію. Інтермедіат (55) може бути підданий циклізації, наприклад, у присутності поліфосфornoї кислоти або сірчаної кислоти, з утворенням інтермедіата формули (56). Цей інтермедіат може бути перетворений у проміжний амід формули (57), наприклад при впливі аміаку (наприклад, у метанолі). Відновлення проміжного амиду (57) з використанням відновників, наприклад, боргідриду в ТГФ або алюмогідриду літію призводить до утворення проміжного аміну формули (58). Інтермедіат формули (60) може бути отриманий шляхом обробки проміжного аміну (58), наприклад, етилхлороформатом, з утворенням інтермедіата формули (59) з наступною циклізацією, наприклад, у присутності формальдегіду й кислотного каталізатора, наприклад, *p*-толуолсульфокислоти. Інтермедіат (60) може бути підданий формілюванню, наприклад, з використанням стандартних умов, таких як вплив

дихлорметилметилового ефіру в присутності хлориду олова (IV), з утворенням інтермедіата формули (61). Інтермедіат (61) може бути окислений, наприклад, окислювачем, таким як хлорит натрію, перманганат калію або пероксид водню, з утворенням інтермедіата формули (62). Етилкарбаматна група інтермедіата (62) може бути перетворена в трет-бутилкарбаматну групу, наприклад, при основному гідролізі з наступною обробкою, наприклад, ВОО-ангідридом з утворенням інтермедіата формули (63). Цільові сполуки формули (1) можуть бути отримані при взаємодії галогенангідриду, або змішаного ангідриду, або активного складного ефіру інтермедіата формули (63) з підходящим аміном формули ArNHR^4 , наприклад, з використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ або в подібних умовах).

В іншому прикладі інтермедіат (58) може бути отриманий відповідно до загальної схеми VIA.

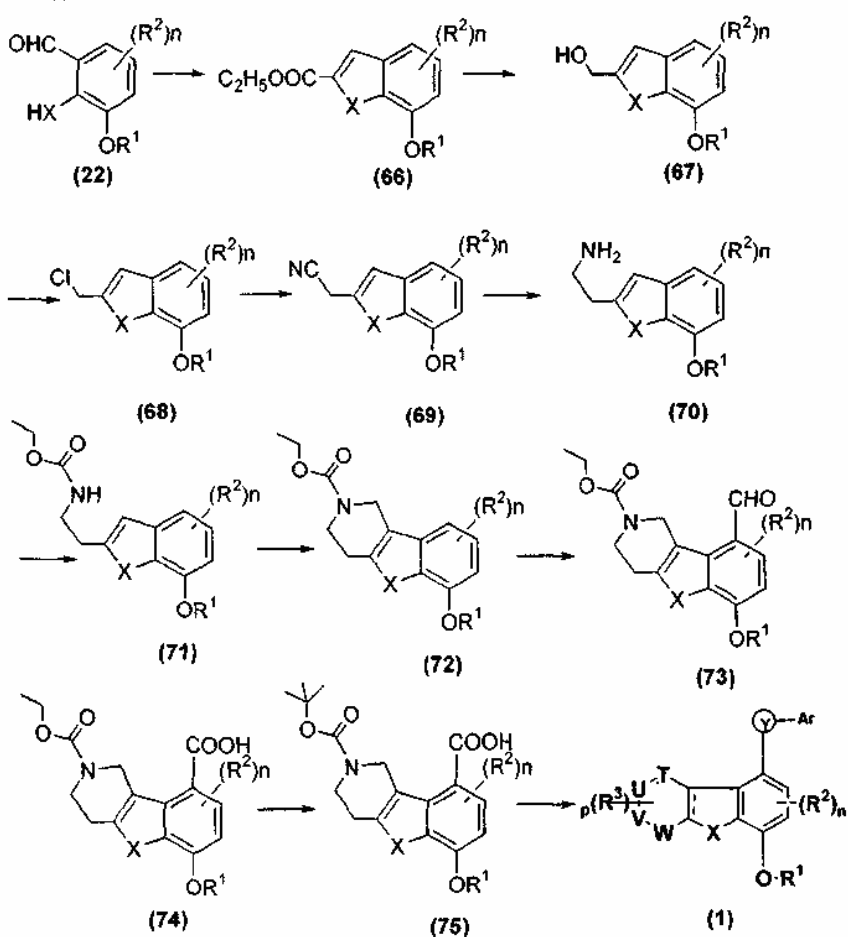
Загальна схема VIA:



У вищевказаній схемі VIA, обробка інтермедіата (64), наприклад, ціаноцтовою кислотою в присутності ацетату амонію може призводити до утворення проміжного нітрилу (65), що при відновленні відновником, наприклад, алюмогідридом літію, боргідридом або при гідруванні на Pd/C, може бути перетворений у проміжний амін (58). Інтермедіат (58) потім може бути перетворений у сполуки формули (1) способом, описаним для схеми VI.

В іншому прикладі реалізації, цільові сполуки формули (1), де Y являє собою $-CONR^4$, U являє собою $-NR^a$, $T=V=W$ і являє собою C, пунктирні лінії [---] між T і U й між V і W у циклі відсутні, пунктирна лінія що залишилася являє собою зв'язок, $p=0$ або 1, i Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^a і n розглянуті в загальному описі, можуть бути отримані відповідно до загальної схеми VII.

Загальна схема VII:



У вищевказаній схемі VII, обробка проміжного ароматичного альдегіду формули (22), наприклад, етилбромацетатом у присутності основи, наприклад, карбонату калію, може призводити до утворення інтермедіата формули (66), що при відновленні відновником, наприклад, алюмогідридом літію, боргідридом або Pd/C, може призводити до утворення проміжного спирту формули (67). Інтермедіат (67) потім може бути перетворений у

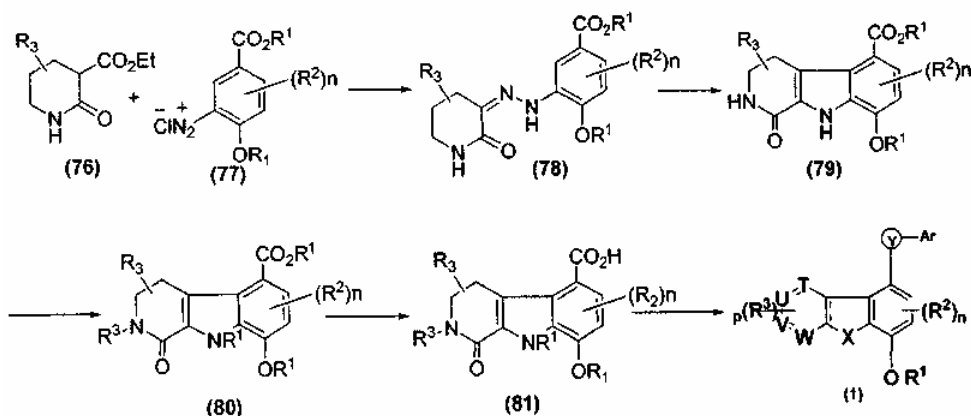
проміжний нітрil формули (69) через проміжний хлорид формули (68) при обробці останнього агентом, що хлорує, наприклад, метансульфонілхлоридом у триетиламіні або тіонілхлоридом, з наступною обробкою ціануючим агентом, наприклад, ціанідом натрію. Проміжний нітрil (69) далі може бути відновлений до аміну формули (70) відновником, наприклад, алюмогідридом літію, боргідридом або гідруванням на Pd/C. Трициклічний інтермеді-

ат формули (72) може бути отриманий обробкою проміжного аміну формули (70), наприклад, етилхлороформіатом, з утворенням інтермедіата формули (71) з наступною циклізацією, наприклад, у присутності формальдегіду й кислотного каталізатора, наприклад, *p*-толуолсульфокислоти. Інтермедіат (72) може бути підданий формілюванню, наприклад, з використанням стандартних умов, таких як вплив дихлорметилметилового ефіру в присутності хлориду олова (IV), з утворенням інтермедіата формули (73). Інтермедіат (73) може бути окислений окислювачем, таким як хлорит натрію, перманганат калію або пероксид водню, з утворенням кислоти формули (74). Етилкарбаматна група інтермедіата (74) може бути перерозчинена в трет-бутилкарбаматну групу, наприклад, при основному гідролізі з наступною обробкою, наприклад, БОС-ангідридом, з утворенням інтер-

медіата формули (75). Цільові сполуки формули (1) можуть бути отримані при взаємодії галогенангідриду, або змішаного ангідриду, або активного складного ефіру інтермедіата формули (63) з підходящим аміном формули ArNHR^4 , наприклад, з використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ або в подібних умовах).

В іншому прикладі реалізації, цільові сполуки формули (1), де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, V являє собою $-\text{NR}^a$, W являє собою $-\text{C}(=\text{O})$, T і U являють собою C , пунктирні лінії $[-\cdots-]$ між T і U та між V і W у циклі відсутні, пунктирна лінія що залишилася являє собою подвійний зв'язок, $p=0$ або 1 , і Ar , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^a та n розглянуті в загальному описі, можуть бути отримані відповідно до загальної схеми синтезу VIII.

Загальна схема VIII:

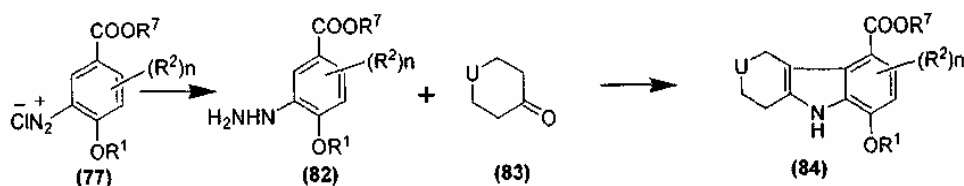


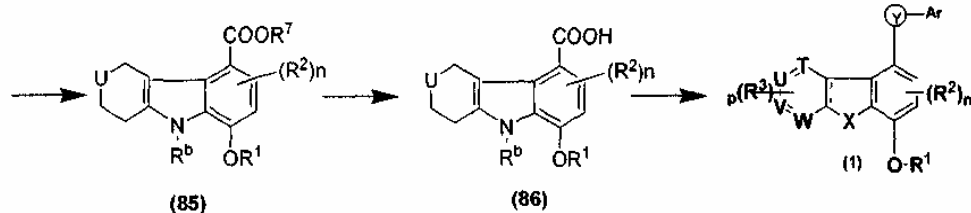
У вищевказаній схемі VIII, взаємодія інтермедіата формули (76) з інтермедіатом формули (77) може призводити до утворення інтермедіата формули (78), що при циклізації, яка каталізується кислотою, може призводити до утворення інтермедіата формули (79). Взаємодія інтермедіата (79) з інтермедіатом формули R^a-G , у якому G являє собою групу що уходить (наприклад, R^a-G може бути алкілгалогенідом (наприклад, йодметаном, етилбромідом і подібними групами)) у присутності основи (наприклад, гідриду натрію або карбонату калію) призводить до утворення інтермедіата формули (80). Гідроліз інтермедіата (80), наприклад, у присутності основи, такої як гідроксид натрію, призводить до утворення кислоти формули (81). Цільові сполуки формули (1) можуть бути отримані

при взаємодії галогенангідриду, або змішаного ангідриду, або активного складного ефіру інтермедіата формули (81) з підходящим аміном формули ArNHR^4 , наприклад, з використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ або в подібних умовах).

В іншому прикладі реалізації, цільові сполуки формули (1), де Y являє собою $-\text{CONR}^4$, U являє собою $-\text{NR}^a$, $S(\text{O})_m$, або O , T , V , і W являють собою C , пунктирні лінії $[-\cdots-]$ між T і U і між V і W у циклі відсутні, пунктирна лінія що залишилася являє собою подвійний зв'язок, $p=0$, X являє собою NR^b , і Ar , R^1 , R^2 , R^3 , R^b й n розглянуті в загальному описі, можуть бути отримані відповідно до загальної схеми IX.

Загальна схема IX:



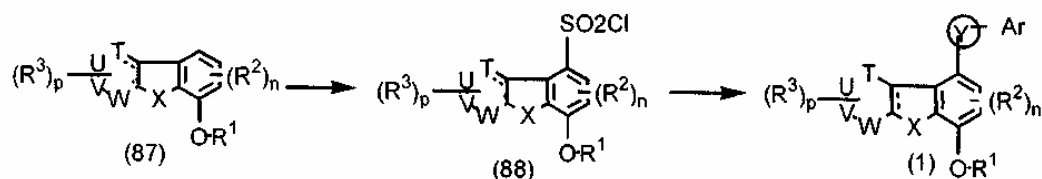


У вищевказаній схемі IX, інтермедіат формули (82) може бути отриманий шляхом відновлення інтермедіата формули (77), у якому R^7 являє собою заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений арил чи заміщений або незаміщений арилалкіл. Інтермедіат (82) потім може бути оброблений інтермедіатом формули (83) (у якому $U=NR^a$, $S(O)_m$ або O), що потім піддають індольній циклізації по Фішеру з утворенням інтермедіата формули (84). Взаємодія інтермедіата (84) з інтермедіатом формули R^b-G , у якому G являє собою групу що уходить (наприклад R^b-G може являти собою алкілгалогенід (наприклад, йодметан, етилбромід і подібні групи)) у присутності основи (наприклад, гідриду натрію або карбонату калію) призводить до утворення інтермедіата формули (85). Гідроліз інтермедіата (85), наприклад, у при-

сутності основи, такої як гідроксид натрію, призводить до утворення кислоти формули (86). Цільові сполуки формули (1) можуть бути отримані при взаємодії галогенангідриду, або змішаного ангідриду, або активного складного ефіру інтермедіата формули (86) з підходящим аміном формули $ArNHR^4$, наприклад, з використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ або в подібних умовах).

В іншому прикладі реалізації, цільові сполуки формули (1), де Y являє собою SO_2NR^4 , і Ar , T , U , V , W , X , R^1 , R^2 , і R^3 визначені в загальному описі, пунктирні лінії [---] у циклах являють собою подвійні зв'язки, $p=0$, і $n=0-2$, можуть бути приготовані у відповідності з наступною загальною схемою.

Схема X

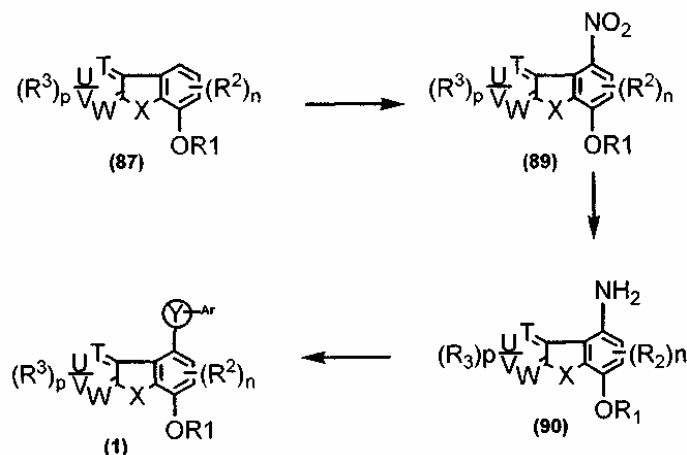


У вищевказаній схемі X, інтермедіат формули (87), у якому T , U , V , W , R^1 , R^2 , R^3 , n і p визначені вище, може бути перетворений в інтермедіат формули (88), наприклад при впливі хлорсульфонової кислоти. Цільові сполуки формули (1) можуть бути отримані при взаємодії інтермедіата формули (88) з підходящим аміном формули $ArNHR^4$, наприклад, з використанням стандартних основних умов, відомих з літератури (наприклад, у присут-

ності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ або в подібних умовах).

В іншому прикладі реалізації, сполуки формули (1), де Y являє собою $-NR^4SO_2$ або $-NR^4CO$ та Ar , T , U , V , W , X , R^1 , R^2 та R^3 визначені в загальному описі, пунктирні лінії [---] у циклах являють собою подвійні зв'язки, $p=0$, і $n=0-2$, можуть бути приготовані у відповідності зі схемою XI.

Схема XI



У вищевказаній схемі XI, інтермедіат формули (87), у якому T, U, V, W, R¹, R², R³, n та p визначені вище, може бути перетворений в інтермедіат формули (89) шляхом обробки нітруючою сумішшю, наприклад, HNO₃/H₂SO₄. Інтермедіат формули (89) потім може бути відновлений підходящим відновником (наприклад, H₂/Pd/C або Ni Ренея/NH₂NH₂) до інтермедіата формули (90). Цільові сполуки формули (1) можуть бути отримані при взаємодії інтермедіата формули (90) з підходящим інтермедіатом формули ArSC₂Cl або ArCOCl, наприклад, з використанням стандартних основних умов відомих з літератури (наприклад, у присутності гідриду натрію в ДМФА або діізопропілетиламіну в ТГФ або в подібних умовах).

Цільові сполуки формули (1), отримані відповідно до кожної з вищевказаних схем, потім можуть бути перетворені в їхні солі та/або N-оксиди і, при необхідності, отримані солі сполук формули (1) потім перетворюють у вільні сполуки. N-окислення може бути проведене будь-яким способом, відомим у даній області техніки, наприклад, при впливі м-хлорпероксибензойної кислоти в дихлорметані при кімнатній температурі.

Речовини, пропоновані згідно даного винаходу, можуть бути виділені й очищені відповідно до будь-якого способу, відомого у даній області техніки, наприклад, видаленням розчинника у вакуумі й перекристалізацією отриманого залишку з підходящого розчинника, або за допомогою одного із традиційних способів очищення, наприклад, колоночної хроматографії на підходящому наповнювачі.

Солі можуть бути отримані розчиненням вільної сполуки в підходящому розчиннику, наприклад, хлорованому вуглеводні, такому як метиленхлорид або хлороформ, або низькомолекулярному аліфатичному спирті (наприклад, етанолі, ізопропанолі), що містить потрібну кислоту або основу, або до якого потім додають потрібну кислоту або основу. Солі можуть бути виділені фільтруванням, переосадженням, осадженням при додаванні нерозчиняючого ці солі розчинника або випарюванням розчинника. При підлучуванні або підкисленні отримані солі можуть бути перетворені у вільні сполуки, які, у свою чергу, можуть бути перетворені в солі.

Хлорований розчинник, який може бути застосований, може бути обраний з дихлорметану, 1,2-дихлоретану, хлороформу, чотирихлористого вуглецю й подібних їм речовин. Ароматичні розчинники, які можуть бути застосовані, можуть бути обрані з бензолу й толуолу. Спиртові розчинники, які можуть бути застосовані, можуть бути обрані з метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, трет-бутанолу та подібних їм речовин.

У загальному випадку, сполуки, отримані відповідно до вищеописаних способів, можуть бути виділені в чистому вигляді за допомогою відомих методик, наприклад, кристалізації з таких розчинників, як пентан, диетиловий ефір, ізопропіловий ефір, хлороформ, дихлорметан, етилацетат, ацетон, метанол, етанол, ізопропанол, вода або їхні комбінації, або за допомогою колоночної хромато-

графії на оксиді алюмінію або силікагелі з елюванням стовпчика такими розчинниками, як гексан, петролейний ефір, хлороформ, етилацетат, ацетон, метанол або їхні комбінації.

Різні поліморфні модифікації сполуки формули (1), що є частиною даного винаходу, можуть бути отримані кристалізацією сполуки формули (1), у різних умовах; наприклад, при використанні для рекристалізації різних зазвичай застосовуваних розчинників або їхніх сумішей, при кристалізації при різних температурах, різних режимах охолодження, від дуже швидкого до повільного охолодження під час кристалізації. Поліморфні модифікації також можуть бути отримані нагріванням або плавленням сполуки з наступним поступовим або швидким охолодженням. Присутність поліморфних модифікацій може бути визначена за допомогою твердофазної ЯМР спектроскопії, ІЧ спектроскопії, диференціальної скануючої калориметрії, рентгеноструктурного аналізу в порошках й інших способів.

Фармацевтичні композиції

Даний винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, що містять одну або кілька сполук формули (1) (включаючи похідні, аналоги, таутомерні форми, стереоізомери, поліморфні модифікації, енантіомери й диастереомери) і фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук (і фармацевтично прийнятні сольвати) у поєднанні з фармацевтично прийнятним наповнювачем, наприклад, фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Фармацевтичні композиції можуть бути приготовлені у вигляді дозованих лікарських форм, наприклад, таблеток, капсул, порошків, сиропів, розчинів, суспензій і подібних їм форм. Фармацевтичні композиції можуть містити підходящі тверді або рідкі носії або розріджувачі, або можуть перебувати в підходящому стерильному середовищі для отримання ін'єкційних розчинів або суспензій. Для перорального введення сполуки формули (1) можуть бути змішані з підходящим твердим, рідким носієм або розріджувачем, для отримання капсул, таблеток, порошків, сиропів, розчинів, суспензій та подібних їм форм. При необхідності, фармацевтичні композиції можуть містити додаткові компоненти, наприклад, смакові добавки, підсолоджувачі, наповнювачі й подібні їм компоненти. Для парентерального введення сполуки формули (1) можуть бути змішані зі стерильним водним або органічним середовищем з утворенням розчинів або суспензій для ін'єкцій. Наприклад, поряд з водними розчинами водорозчинних фармацевтично прийнятних солей сполуки формули (1), утворених приєднанням кислот, або солей, утворених основами, можуть бути використані розчини в кунжутному або арахісовому маслі, водному пропіленгліколі й подібних розчинниках. Розчини для ін'єкцій, приготовлені таким способом, потім можуть бути введені внутрішньовенно, внутрішньочеревно, підшкірно або внутрішньом'язово.

Сполуки також можуть бути введені інгаляцією, якщо вони призначені для введення в дихальні

шляхи. Наприклад, сполука формули (1) може бути уведена шляхом дихальної інгаляції у вигляді аерозолу під тиском. Сполуку формули (1) після її гомогенізації краще ретельно подрібнювати, наприклад, у лактозі, глюкозі, вищих жирних кислотах, натрієвій солі диоктилсульфобурштинової кислоти або, найкраще, у карбоксиметилцелюлозі, для отримання мікрочастинок, розміри більшості яких становлять 5мкм або менше. Для готування сполук для інгаляції аерозоль може бути змішаний з газоподібним або рідким витіснювачем для розпилення активної речовини. Може бути застосований інгалятор, розпилювач або пульверизатор. Такі пристрої відомі, див., наприклад, Newman et al, Thorax, 1985, 40:61-676 й Berenberg, M., J. Asthma USA, 1985, 22: 87-92, повністю включені в даний опис за допомогою посилання. Також може бути використаний розпилювач Бьорда. Див. також патенти США 6402733, 6273086 й 6228346, повністю включені в даний опис шляхом посилання. Сполуку структури (1), застосовувана для інгаляції, переважно готують у вигляді сухого порошку в дрібнодисперсному стані. Сполуки, пропонувані згідно даного винаходу, також можуть бути застосовані в інгаляторі з дозатором у відповідності зі способами, описаними в патенті США 6131566, повністю включеному в дійсний опис шляхом посилання.

Крім сполук формули (1), фармацевтичні композиції, пропонувані згідно дійсного винаходу, також можуть містити один або кілька відомих терапевтичних агентів, або композиції можуть бути введені разом з одним або декількома відомими терапевтичними агентами.

Способи лікування

Фармацевтичні композиції, пропонувані згідно даного винаходу, можуть бути використані для лікування алергійних порушень.

Сполуки формули (1) регулюють або інгібують вироблення TNF- α , оскільки вони є інгібіторами PDE-4, і, отже, вони можуть бути застосовані для лікування ряду алергійних і запальних захворювань, що включають астму, хронічний бронхіт, atopічний дерматит, кропивницю, алергійний риніт, алергійний кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт, еозинофільну гранулему, псоріаз, ревматоїдний артрит, септичний шок, діабет, виразковий коліт, хворобу Крона, реперфузійні ураження міокарда й головного мозку, хронічний гломерулонефрит, ендотоксичний шок і респіраторний дистрес-синдром у дорослих. Сполуки, пропонувані згідно дійсного винаходу, зокрема, що застосовуються при лікуванні астми й хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ).

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою спосіб лікування запального захворювання, порушення або стану, що відрізняється небажаною запальною імунною реакцією або пов'язаного з небажаною запальною імунною реакцією, або захворювання або стану, викликаного надлишковою секрецією TNF- α і PDE-4 або пов'язаного з надлишковою секрецією TNF- α і PDE-4, у пацієнта, що потребує такого лікування, шляхом

введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості інгібітора PDE-4 або фармацевтичної композиції, пропонованої згідно даного винаходу.

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою спосіб лікування запального стану або імунного порушення в пацієнта, що потребує такого лікування, шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули (1) або фармацевтичної композиції, пропонованої згідно даного винаходу. Необмежуючі приклади запальних станів або імунних порушень, які можуть піддаватися лікуванню інгібіторами PDE-4, пропонованими згідно даного винаходу, включають астму, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легенів, алергійний риніт, еозинофільну гранулему, нефрит, ревматоїдний артрит, муковисцидоз, хронічний бронхіт, розсіяний склероз, хворобу Крона, псоріаз, кропивницю, весняний кон'юнктивіт у дорослих, респіраторний дистрес-синдром, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит, увеїт, алергійний кон'юнктивіт, запальні стани кишечника, виразковий коліт, екзему, atopічний дерматит і хронічне запалення. Необмежуючі приклади переважних запальних станів включають алергійні запальні стани.

Також переважними є запальні стани й імунні порушення легенів, суглобів, очей, кишечника, шкіри або серця.

Також переважними є запальні стани, обрані із групи, що включає астму й хронічне обструктивне захворювання легенів.

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою спосіб ослаблення запалення в ураженому органі або тканині шляхом доставки в орган або тканину терапевтично ефективної кількості інгібітора PDE-4 або фармацевтичної композиції, пропонованої згідно даного винаходу.

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою спосіб лікування захворювання центральної нервової системи пацієнта, що має потребу в такому лікуванні, шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості інгібітора PDE-4 або фармацевтичної композиції, пропонованої згідно дійсного винаходу.

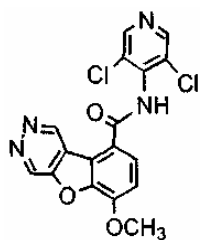
Необмежуючі приклади переважних захворювань центральної нервової системи включають депресію, амнезію, слабоумство, хворобу Альцгеймера, серцеву недостатність, шок і судинні захворювання головного мозку.

Інший приклад реалізації даного винаходу являє собою спосіб лікування інсуліно-резистентного діабету в пацієнта, що потребує такого лікування, шляхом введення пацієнту терапевтично ефективної кількості інгібітора PDE-4 або фармацевтичної композиції, пропонованої згідно даного винаходу.

Наступні приклади жодним чином не обмежують область, що захищається даним винаходом.

Приклад 1

N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід



Стадія 1: етил-2-(2-метоксифенокси)-3-оксобутаноат:

Суміш гваяколу (20.0г, 186.9ммоль) і гідроксиду натрію (8.9г, 224.4ммоль) у бензолі (300мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-4 годин. Потім реакційну суміш остудили до кімнатної температури й до неї по краплях додали 2-хлоретилацетоацетат (37г, 224.4ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. До реакційної суміші додали воду (300мл), підкислили розведеною HCl й екстрагували етилацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3×100мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування органічного екстракту, сиру масу очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 10% етилацетату в петролейному ефірі. Отримали 15.0г чистого продукту у вигляді блідо-жовтого масла.

ІЧ (KBr): 3067, 2983, 2942, 2839, 1750, 1730, 1660, 1593, 1500, 1457, 1259, 1206, 1178, 1114, 1092, 1026, 750 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 1.26 (т, 3H), 2.43 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 4.22 (кв, 2H), 5.022 (с, 1H), 6.84-7.08 (м, 4H).

Стадія 2: етил-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-2-карбоксилат.

Етил-2-(2-метоксифенокси)-3-оксобутаноат (12.0г, 47.8ммоль) додали при перемішуванні до поліфосфорної кислоти при 80-90°C. Після завершення реакції, реакційну суміш остудили до кімнатної температури, і до реакційної суміші додали лід (250г). Органічну масу екстрагували дихлорметаном (3×100мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3×100мл), а потім сольовим розчином (100мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрації органічної маси отримали коричневу тверду речовину (8.5г).

ІЧ (KBr): 3078, 3061, 3002, 2978, 2931, 2908, 1719, 1586, 1500, 1397, 1384, 1306, 1280, 1182, 1164, 1150, 1047, 1020, 853, 789, 741 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1.34 (т, 3H), 2.53 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 4.36 (кв, 2H), 7.12 (дд, 1H, $J=7.8$, 1.2Гц), 7.31 (т, 1H, $J=7.8$ Гц), 7.34 (дд, 1H, $J=7.8$, 1.2Гц).

Стадія 3: етил-4-форміл-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-2-карбоксилат

Розчин етил-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-2-карбоксилату (5.0г, 21.3ммоль) у дихлорметані (50мл) остудили до -10 - 0°C. До реакційної суміші додали однією порцією хлорид олова(IV) (11.3г, 42.7ммоль) при -10 - 0°C. Потім при тій же температурі по краплях додали дихлорметилметиловий ефір (3.6г, 31.95ммоль). До реакційної суміші додали воду (200мл), і дихлорметан видалили у вакуумі. Отриману тверду речовину відфільтрували

й сушили з відсмоктуванням рідини. Тверду речовину очищали колоночною хроматографією, елюючи сумішшю 10% етилацетату в петролейному ефірі. Отримали 3.3г чистого продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

ІЧ (KBr): 3051, 2986, 2968, 2937, 2866, 1707, 1680, 1609, 1573, 1463, 1367, 1337, 1287, 1294, 1264, 1166, 1083, 1045, 938, 783 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1.60 (т, 3H), 2.83 (с, 3H), 4.06 (с, 3H), 4.40 (кв, 2H), 7.33 (д, 1H, $J=8.4$ Гц), 7.95 (д, 1H, $J=8.7$ Гц), 10.23 (с, 1H).

Стадія 4: 2-етоксикарбоніл-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-4-карбонова кислота

Розчин етил-4-форміл-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-2-карбоксилату (3.0г, 11.4ммоль) в ацетоні (30мл) остудили до 10-20°C. До реакційної суміші однією порцією при 10-20°C додали сульфамінову кислоту (1.55г, 17.1ммоль). Потім при тій же температурі до реакційної суміші по краплях додали розчин хлориту натрію (1.6г, 17.1ммоль) у воді (10мл). Потім до реакційної суміші додали воду (100мл). Ацетон видалили у вакуумі. Отриману тверду речовину відфільтрували й сушили з відсмоктуванням рідини. Отримали тверду речовину жовтого кольору (3.0г).

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1.34 (т, 3H), 2.69 (с, 3H), 4.01 (с, 3H), 4.38 (кв, 2H), 7.18 (д, 1H, $J=8.4$ Гц), 7.82 (д, 1H, $J=8.7$ Гц), 12.9 (с, 1H).

Стадія 5: 2-етил-4-метил-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат

Суміш 2-етоксикарбоніл-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-4-карбонової кислоти (3.0г, 10.79ммоль) і карбонату калію (7.4, 54.0ммоль) в N,N-диметилформаміді (30мл) нагрівали до кипіння при 80-90°C. Потім до реакційної суміші при 80-90°C по краплях додали диметилсульфат (4.6г, 32.3ммоль). Реакційну суміш остудили до кімнатної температури. До реакційної суміші додали воду (300мл) і підкислили розведеною HCl. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Отримали тверду речовину жовтого кольору (2.8г).

ІЧ (KBr): 2978, 2937, 1702, 1615, 1573, 1441, 1432, 1342, 1297, 1266, 1240, 1177, 1129, 1083, 1043, 1012, 930, 850, 781 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1.35 (т, 3H), 2.65 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 4.02 (с, 3H), 4.38 (кв, 2H), 7.20 (д, 1H, $J=8.4$ Гц), 7.83 (д, 1H, $J=8.4$ Гц).

Стадія 6: 2-етил-4-метил-3-бромметил-7-метоксибензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат

Суміш 2-етил-4-метил-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилату (2.80г, 9.5ммоль), N-бромсукциніміду (2.04г, 1.1ммоль) і бензоілпероксиду (0.45г, 1.9ммоль) у чотирехлористому вуглеці (30мл) нагрівали до кипіння при 80-90°C. До реакційної суміші додали воду (100мл). Органічну масу екстрагували дихлорметаном (3×50мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3×50мл), а потім сольовим розчином (100мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрації органічної маси, отримали 3.2г твердої коричневої речовини.

ІЧ (KBr): 3076, 2984, 2957, 2852, 1727, 1711, 1617, 1574, 1426, 1373, 1272, 1297, 1228, 1193, 1142, 1023, 920, 774, 657 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1.37 (т, 3H), 3.91 (с, 3H), 4.04 (с, 3H), 4.46 (кв, 2H), 5.40 (с, 2H), 7.28 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 7.93 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$).

Стадія 7: 2-етил-4-метил-3-форміл-7-метилбензо[*b*]фуран-2,4-дикарбоксилат

Суміш йодиду калію (1.71г, 10.3ммоль) і карбонату натрію (1.82г, 17.2ммоль) у диметилсульфоксиді (20мл) нагрівали до 80-90°C в атмосфері азоту. Потім до реакційної суміші однією порцією при тій же температурі додали 2-етил-4-метил-3-бромметил-7-метоксибензо[*b*]фуран-2,4-дикарбоксилат (3.2г, 8.6ммоль). Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, і до реакційної суміші додали воду (200мл). Органічну масу екстрагували дихлорметаном (3×100мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3×100мл), а потім сольовим розчином (100мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрації органічної маси у вакуумі, сиру масу очищали колоночною хроматографією, елюючи сумішшю 20% етилацетату в петролейному ефірі. Отримали 568мг чистого продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1.35 (т, 3H), 3.80 (с, 3H), 4.06 (с, 3H), 4.42 (кв, 2H), 7.31 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 7.88 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 10.51 (с, 1H).

Стадія 8: метил-(6-метокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат

До розчину 2-етил-4-метил-3-форміл-7-метилбензо[*b*]фуран-2,4-дикарбоксилату (568мг, 1.8ммоль) в етанолі (20мл) додали при кімнатній температурі гідразин-гідрат (185мг, 3.7ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3-4 годин. До реакційної суміші додали воду (100мл), і отриману тверду речовину відфільтрували й сушили з відсмоктуванням рідини. Тверду речовину сушили в сушильній шафі. Отримали білу тверду речовину (397мг).

ІЧ (KBr): 2986, 2960, 1721, 1706, 1615, 1581, 1515, 1434, 1375, 1339, 1280, 1231, 1194, 1178, 1026, 920, 778 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1.35 (т, 3H), 3.80 (с, 3H), 4.06 (с, 3H), 4.42 (кв, 2H), 7.31 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 7.88 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 10.51 (с, 1H).

Стадія 9: метил-(4-хлор-6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат

Суспензію метил-6-метокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилату (396мг, 1.44ммоль) в оксихлориді фосфору (10мл) нагрівали до кипіння при 120-130°C. Реакційну суміш остудили до 0-10°C. До реакційної суміші при 0-10°C по краплях додали воду (100мл). Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Отримали тверду жовту речовину (390мг).

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 4.04 (с, 3H), 4.14 (с, 3H), 7.61 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.24 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 10.35 (с, 1H).

Стадія 10: метил-(6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат

Суспензію метил-6-метокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилату (396мг, 1.44ммоль) в оксихлориді фосфору (10мл) нагрівали до кипіння при 120-130°C. Реакційну суміш остудили до 0-10°C. До реакційної суміші при 0-10°C по краплях додали воду (100мл). Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Отримали тверду жовту речовину (390мг).

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 4.04 (с, 3H), 4.14 (с, 3H), 7.61 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.24 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 10.35 (с, 1H).

Стадія 11: метил-(6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат

Суспензію метил-4-хлор-6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилату (390мг, 1.33ммоль), каталітичної кількості водного аміаку й 10%-го паладія на вугіллі (180мг) у метанолі (30мл) гідрували при тиску водню, що дорівнює 2.04атм. (30psi), при кімнатній температурі. Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції суміш відфільтрували через шар целіту. Шар промивали метанолом (3×10мл). Фільтрат концентрували у вакуумі. Отримали 210мг жовтої твердої речовини.

ІЧ (KBr): 3113, 2950, 2852, 1711, 1624, 1588, 1438, 1301, 1298, 1117, 1021, 979, 842 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 4.04 (с, 3H), 4.13 (с, 3H), 7.57 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.22 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 10.01 (с, 1H), 10.40 (с, 1H).

Стадія 12: 6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбонова кислота

Суміш метил-6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилату (210мг, 0.81ммоль) і гідроксиду натрію (65мг, 1.64ммоль) у метанолі (20мл) нагрівали до кипіння при 60-70°C протягом 3-4 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім до реакційної суміші додали воду (50мл), і суміш підкислили розведеною HCl . Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Отримали 200мг твердої речовини жовтуватого кольору.

ІЧ (KBr): 3064, 2943, 2848, 2522, 1696, 1595, 1455, 1277, 1289, 1120, 997 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 4.11 (с, 3H), 7.53 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.19 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 9.98 (с, 1H), 10.47 (с, 1H).

Стадія 13: 4-нітрофеніл-6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат:

Суміш 6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбонової кислоти (200мг, 0.819ммоль), 4-*N,N*-диметиламінопіридину (29мг, 0.24ммоль), *p*-нітрофенолу (170мг, 1.22ммоль) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (EDCI) (233мг, 1.22ммоль) у дихлорметані (300мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6-7 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім до реакційної суміші додали воду (50мл), і суміш підкислили розведеною HCl . Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Отримали 190мг твердої речовини жовтуватого кольору.

ІЧ (KBr): 3109, 2940, 2858, 2346, 1740, 1591, 1517, 1352, 1270, 1217, 1117, 1130, 1013, 975 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 4.18 (с, 3H), 7.63 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 7.78 (д, 2H, $J=9.0\text{Гц}$), 8.44 (д, 2H, $J=9.0\text{Гц}$), 8.51 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 10.04 (с, 1H), 10.31 (с, 1H).

Стадія 14: N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксамід

Суспензію 4-нітрофеніл-6-метоксибензо[4,5]фууро[2,3-*a'*]піридазин-9-карбоксилату (70мг, 0.19ммоль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (46мг, 0.28ммоль) у диметилформаміді (300мл) остудили до -10 - 0°C в атмосфері азоту. Потім в атмосфері азоту при тій же температурі однією порцією додали гідрід натрію (15мг,

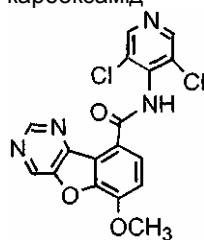
0.38ммоль). Реакційну суміш остудили до 0-10°C. До реакційної суміші по краплях додали воду (300мл) при 0-10°C, і суміш підкислили розведеною HCl. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Тверду речовину очищали колоночною хроматографією, елюючи сумішшю 20% ацетону в хлороформі. Отримали 18мг чистого продукту у вигляді білуватої твердої речовини.

ІЧ (KBr): 3195, 3045, 3028, 2937, 2842, 2344, 1655, 1596, 1490, 1303, 1286, 1122, 1024, 981, 812см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 4.15 (с, 3H), 7.65 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.26 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.84 (с, 2H), 9.99 (с, 1H), 10.21 (с, 1H), 11.04 (с, 1H).

Приклад 2

N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-9-карбоксамід



Стадія 1: етил-2-(2-форміл-6-метоксифенокси)ацетат

Суміш о-ваніліну (5.0г, 32.9ммоль), етилбромацетату (8.24г, 49.3ммоль) і карбонату калію (9.1г, 65.8ммоль) в N,N-диметилформаміді (50мл) нагрівали до 80-90°C протягом 3-4 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури. До реакційної суміші додали воду (300мл), і суміш підкислили розведеною HCl. Отриману тверду речовину відфільтрували, сушили з відсмоктуванням рідини й потім сушили в сушильній шафі. Отримали 8.5г чистого продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Т. пл. 65.5-68°C.

ІЧ (KBr): 2997, 2978, 2948, 2914, 1756, 1693, 1587, 1482, 1399, 1380, 1260, 1233, 1173, 1055, 908, 780, 746см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 1.17 (т, 3H), 3.86 (с, 3H), 4.13 (кв, 2H), 4.88 (с, 1H), 7.31 (т, 1H, J=7.8Гц), 7.12(дд, 1H, J=7.8, 1.5Гц), 7.34 (дд, 1H, J=7.8, 1.5Гц), 10.51 (с, 1H).

Стадія 2a: етил-2-(2-ціано-6-метоксифенокси)ацетат

До суміші бікарбонату натрію (4.47г, 53.2ммоль) і гідроксиламін гідрохлориду (2.96г, 42.6ммоль) в етанолі (30мл) при кімнатній температурі при перемішуванні додали суспензію етил-2-(2-форміл-6-метоксифенокси)ацетату (8.40г, 35.5ммоль) в етанолі (50мл). До реакційної суміші додали воду (100мл), суміш підкислили розведеною HCl, і етанол видалили у вакуумі. Отриману тверду речовину відфільтрували й сушили з відсмоктуванням рідини. Отримали блідо-жовту тверду речовину (7.8г).

Т. пл. 79-81°C.

ІЧ (KBr): 3256, 2990, 1752, 1582, 1478, 1254, 1224, 1197, 1179, 1060, 966, 783, 744см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 1.20 (т, 3H), 3.81 (с, 3H), 4.15 (кв, 2H), 4.70 (с, 1H), 7.06 (м, 2H), 7.29 (т, 1H, J=7.8Гц), 8.50 (с, 1H), 11.25 (с, 1H)

Стадія 2b

Розчин диметиламінопіридину (3.73г, 30.65ммоль) у дихлорметані (30мл) остудили до -10 - 0°C. До реакційної суміші при -10 - 0°C в атмосфері азоту по краплях додали тіонілхлорид (7.95г, 67.39ммоль). Потім при тій же температурі в атмосфері азоту по краплях додали розчин оксима (зі Стадії 2a) (7.75г, 30.63ммоль) у дихлорметані (50мл). Через 15хв. по краплях додали розчин диметиламінопіридину (5.6г, 45.93ммоль) у дихлорметані (50мл). До реакційної суміші додали воду (200мл), і суміш підлужували насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну масу екстрагували дихлорметаном (3×150мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3×150мл), а потім сольовим розчином (100мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрації органічної маси, отримали 7.0г коричневої твердої речовини.

Т. пл. 61-62°C.

ІЧ (KBr): 3082, 2971, 2943, 2843, 2236, 1752, 1579, 1476, 1442, 1381, 1307, 1284, 1263, 1189, 1090, 1071, 1053, 1019, 787, 751см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 1.20 (т, 3H), 3.84 (с, 3H), 4.16 (кв, 2H), 4.91 (с, 1H), 7.23 (т, 1H, J=7.8Гц), 7.31 (дд, 1H, J=7.8, 1.5Гц), 7.40 (дд, 1H, J=7.8, 1.5Гц).

Стадія 3: 6-метокси-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-4-он

Етил-2-(2-ціано-6-метоксифенокси)ацетат (6.95г, 29.5ммоль) нагрівали у формаміді (35мл) при 180-200°C протягом 12-14 годин. Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури. До реакційної суміші додали воду (100мл). Отриману тверду речовину відфільтрували й сушили з відсмоктуванням рідини. Отримали жовту тверду речовину (3.50г).

Т. пл. 279-282°C.

ІЧ (KBr): 3060, 2970, 2951, 1701, 1604, 1447, 1424, 1311, 1272, 1243, 1207, 1178, 1124, 1065, 994, 900, 801, 764, 728см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 4.01 (с, 3H), 7.31 (дд, 1H, J=7.8, 1.5Гц), 7.42 (т, 1H, J=7.8Гц), 7.59 (дд, 1H, J=7.8, 1.5Гц), 8.24 (с, 1H), 12.99 (ушир, с, 1H).

Стадія 4: 4-хлор-6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин

Суспензію 6-метокси-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-4-ону (3.45г, 1.44ммоль) в оксихлориді фосфору (30мл) нагрівали до кипіння при 120-130°C. Реакційну суміш остудили до 0-10°C. До реакційної суміші по краплях додали воду (100мл) при 0-10°C. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Отримали жовту тверду речовину (3.25г).

Т. пл. 174.5-176°C.

ІЧ (KBr): 2936, 1638, 1596, 1587, 1543, 1381, 1278, 1134, 1058, 931, 764см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 4.06 (с, 3H), 7.65 (м, 2H), 7.80 (дд, 1H, J=7.8, 1.5Гц), 9.02 (с, 1H).

Стадія 5: 6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин

Суспензію 4-хлор-6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідину (3.2г, 13.63ммоль), каталітичної кількості водного аміаку й 10%-го паладія на вугіллі (680мг) у метанолі (40мл) гідрували при тиску водню, рівному 2.04атм. (30psi), при кімнатній температурі. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту. Шар промивали метанолом (3×10мл). Фільтрат концентрували у вакуумі. Отримали 2.9г жовтої твердої речовини.

Т. пл. 140-142°C.

ІЧ (KBr): 2923, 1637, 1597, 1584, 1561, 1396, 1293, 1277, 1180, 1098, 1032, 910, 840, 756см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 4.04 (с, 3H), 7.50 (м, 2H), 7.80 (дд, 1H, J=7.8, 1.5Гц), 9.24 (с, 1H), 9.34 (с, 1H).

Стадія 6: 9-бром-6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин

Суміш 6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідину (2.0г, 10.0ммоль) і заліза (0.042г, 0.82ммоль) у крижаній оцтовій кислоті нагрівали до 80-90°C. Потім до реакційної суміші при тій же температурі по краплях додали бром (3.2г, 20.0ммоль). Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, і до реакційної суміші при 0-10°C додали по краплях воду (100мл). Отриманий осад відфільтрували, промивали водою й сушили в сушильній шафі. Отримали жовту тверду речовину (2.25г).

Блідо-жовта тверда речовина.

Т. пл. 194-196°C.

ІЧ (KBr): 3056, 2935, 1631, 1586, 1558, 1500, 1455, 1402, 1384, 1286, 1262, 1213, 1093, 1032, 893, 828, 791см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 4.03 (с, 3H), 7.40 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.70 (д, 1H, J=8.4Гц), 9.32 (с, 1H), 9.40 (с, 1H).

Стадія 7: 6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-9-іл-ціанід

Суміш 9-бром-6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідину (1.30г, 4.66ммоль) і ціаніду міді(І) (0.625г, 6.989ммоль) в N-метилпіролідіні (10мл) нагрівали до 180-190°C протягом 3-4 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури. Реакційну суміш зупинили додаванням водного розчину FeCl₃ (0.625г), додали воду (50мл), і органічну масу екстрагували дихлорметаном (6×50мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3×100мл), а потім сольовим розчином (100мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрації органічного розчину, неочищену масу очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 5% етилацетату в хлороформі. Отримали 0.807г чистого продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Т. пл. - розкладається вище 268°C.

ІЧ (KBr): 3104, 3019, 2943, 2226, 1628, 1395, 1293, 1190, 1028, 904, 825см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 4.13 (с, 3H), 7.62 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.10 (д, 1H, J=8.4Гц), 9.38 (с, 1H), 9.49 (с, 1H).

Стадія 8: 6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-9-карбонова кислота

Розчин 6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-9-іл-ціаніду (600мг, 2.66ммоль) в 50%

сірчаній кислоті (5мл H₂SO₄+5мл води) нагрівали до кипіння при 140-150°C. Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш остудили до 0-10°C. До реакційної суміші при 0-10°C додали по краплях воду (100мл). Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Тверду речовину очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 10% ацетону в хлороформі. Отримали білу тверду речовину (400мг).

Т. пл - розкладається вище 280°C.

ІЧ (KBr): 3067, 2918, 2710, 2639, 2517, 1697, 1627, 1579, 1554, 1442, 1384, 1294, 1255, 1123, 1026, 898, 769см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 4.13 (с, 3H), 7.55 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.01 (д, 1H, J=8.4Гц), 9.27 (с, 1H), 9.43 (с, 1H), 13.5 (ушир с, 1H).

Стадія 9: 4-нітрофеніл-6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-9-карбоксилат

Суміш 6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-9-карбонової кислоти (100мг, 0.409ммоль) і каталітичної кількості ДМФА в тіонілхлориді (5мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-4 годин. Тіонілхлорид видалили у вакуумі. До концентрованої маси при кімнатній температурі в атмосфері азоту додали тетрагідрофуран (5мл). До реакційної суміші в атмосфері азоту при кімнатній температурі додали розчин п-нітрофенолу (85мг, 0.613ммоль) у тетрагідрофурани (5мл). Потім при кімнатній температурі в атмосфері азоту додали триетиламін (82мг, 0.818ммоль). До реакційної суміші при кімнатній температурі додали воду. Отриману тверду речовину відфільтрували й очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 10% етилацетату в хлороформі. Отримали жовтувату тверду речовину (96мг).

Т. пл. - розкладається вище 260°C.

ІЧ (KBr): 2925, 1727, 1627, 1592, 1518, 1392, 1351, 1291, 1265, 1229, 1124, 1024, 900, 873, 806см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 4.16 (с, 3H), 7.30 (д, 2H, J=8.7Гц), 7.80 (д, 2H, J=8.7Гц), 8.27 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.42 (д, 1H, J=8.4Гц), 9.32 (с, 1H), 9.48 (с, 1H).

Стадія 10: N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-9-карбоксамід

Суспензію 4-нітрофеніл-6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-9-карбоксилату (90мг, 0.27ммоль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (66мг, 0.411ммоль) у диметилформаміді (10мл) остудили до -10 - 0°C в атмосфері азоту. Потім однією порцією при тій же температурі в атмосфері азоту додали гідрид натрію (21мг, 0.54ммоль). Реакційну суміш остудили до 0-10°C. До реакційної суміші при 0-10°C по краплях додали воду (300мл), і суміш підкислили розведеною HCl. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Тверду речовину очищали колоночною хроматографією, елюючи сумішшю 20% етилацетату в хлороформі. Отримали 25мг чистого продукту у вигляді білуватої твердої речовини.

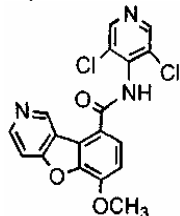
Т. пл.: розкладається вище 260°C.

ІЧ (KBr): 3171, 3097, 2919, 2849, 1680, 1622, 1597, 1508, 1400, 1282, 1119, 1022, 903, 806 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6) δ 4.16 (с, 3H), 7.71 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.37 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 9.37 (с, 1H), 9.60 (с, 1H), 13.19 (с, 1H).

Приклад 3

N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід



Стадія 1: 1-метокси-2-(2-пропенілокси)бензол

До добре перемішаного розчину гваяколу (10.0г, 80.55ммоль) і пропаргілброміду (11.5г, 96.66ммоль) у ДМФА (100мл) додали безводний K_2CO_3 (22.0г, 161.2ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3-4 годин. Потім суміш відфільтрували для видалення неорганічного матеріалу. Фільтрат концентрували у вакуумі й розбавляли водою (250мл). Потім його екстрагували етилацетатом ($3 \times 100\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промивали водою ($2 \times 100\text{мл}$) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника у вакуумі отримали продукт (13.0г) у вигляді коричневого масла.

ІЧ (чистий): 3438, 2949, 1728, 1619, 1589, 1426, 1291, 1107, 1001, 957, 825, 758 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): 2.49 (с, 1H), 3.86 (с, 3H), 4.76 (с, 2H), 6.95 (м, 4H).

Стадія 2: 7-метокси-2-метилбензо[б]фуран

До добре перемішаного розчину 1-метокси-2-(2-пропенілокси) бензолу (зі Стадії 1) (13.0г, 80.24ммоль) в N,N-диетиланіліні (130мл) додали фторид цезію (15.85г, 104ммоль), і суміш нагрівали до 215-220 $^{\circ}\text{C}$ протягом 4-5 годин. Реакційну суміш остиудили до кімнатної температури й додали 10%-й водний розчин HCl (1.0л), а потім додали етилацетат (300мл). Суміш відфільтрували через шар целіту. Органічний шар відокремлювали й промивали водою ($2 \times 100\text{мл}$) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника у вакуумі отримали неочищений продукт (11.0г) у вигляді темно-коричневого масла. Потім його очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний ефір:етилацетат (9:1), у результаті чого отримали продукт у вигляді біло-жовтого масла (4.6г).

ІЧ (Чистий): 3440, 2952, 1725, 1627, 1599, 1421, 1285, 1118, 1005, 951, 818, 748 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): 2.47 (с, 3H), 4.00 (с, 3H), 6.36 (с, 1H), 7.06 (м, 3H).

Стадія 3: 7-метокси-2-метилбензо[б]фуран-4-карбоксальдегід

До добре перемішаного розчину 7-метокси-2-метилбензо[б] фурану (зі Стадії 2) (6.5г, 40.07ммоль) у ДХМ (дихлорметані) (70.0мл) додали хлорид олова(II) (17.7г, 68.26ммоль), а потім повільно додали 1,1-дихлорметилметиловий ефір (4.6г, 40.07ммоль) при -10-0 $^{\circ}\text{C}$, і суміш перемішували

протягом 1-2 годин. Потім при інтенсивному перемішуванні додали крижану воду (100мл), органічний шар відокремлювали й промивали водою ($2 \times 50\text{мл}$) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника отримали неочищений продукт (7.0г). Неочищений продукт очищали колоночною хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний ефір: етилацетат (9:1), у результаті чого отримали продукт у вигляді біло-жовтого масла (2.3г).

Т. пл.: 167-170 $^{\circ}\text{C}$.

ІЧ (Чистий): 3468, 3017, 1741, 1677, 1595, 1512, 1399, 1242, 1175, 1098, 937, 755 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): δ 2.50 (с, 3H), 4.03 (с, 3H), 7.09 (д, 1H, $J=8.1\text{Гц}$), 7.12 (с, 1H), 7.81 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 10.00 (с, 1H).

Стадія 4: 7-метокси-2-метилбензо[б]фуран-4-карбонова кислота

До добре перемішаного розчину 7-метокси-2-метилбензо[б]фуран-4-карбоксальдеїду (зі Стадії 3) (4.0г, 21.05ммоль) в ацетоні (40.0мл) додали розчин сульфамінової кислоти (2.4г, 25.26ммоль) у воді (10.0мл), а потім при 5-10 $^{\circ}\text{C}$ додали розчин хлориту натрію (2.8г, 31.57ммоль). До реакційної суміші додали крижану воду (250мл), і продукт, що виділився, відфільтрували й сушили при 60-70 $^{\circ}\text{C}$, отримуючи інтермедіат- 4 (3.2г) у вигляді білої твердої речовини.

Т. пл.: 228-233 $^{\circ}\text{C}$.

ІЧ (Чистий) 3400, 1681, 1577, 1449, 1227, 1185, 1096, 966 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) δ 2.47 (д, 3H, $J=9.6\text{Гц}$), 3.98 (с, 3H), 6.93 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 6.96 (с, 1H), 7.81 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 12.66 (ушир, с, 1H).

Стадія 5: метил-7-метокси-2-метилбензо[б]фуран-4-карбоксилат

До добре перемішаної суспензії 7-метокси-2-метилбензо[б]фуран-4-карбонової кислоти (зі Стадії 4) (4.5г, 24.21ммоль) і порошкоподібного карбонату калію (7.5г, 54.61ммоль) в ацетоні (740.0мл) додали диметилсульфат (4.1г, 32.76ммоль) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2-3 годин. Реакційну суміш остиудили до кімнатної температури й до неї додали воду (500мл). Органічний матеріал, що виділився, екстрагували етилацетатом ($3 \times 100\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промивали водою ($2 \times 100\text{мл}$) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника у вакуумі отримали продукт (4.0г) у вигляді в'язкого коричневого масла.

Т. пл.: 127-129 $^{\circ}\text{C}$.

ІЧ (Чистий): 3435, 1625, 1511, 1434, 1281, 1129, 1096, 940, 772 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) δ 2.48 (д, 3H, $J=9.6\text{Гц}$), 3.86 (с, 3H), 3.99 (с, 1H), 6.97 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 6.99 (с, 1H), 7.83 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$).

Стадія 6: метил-2-бромметил-7-метоксибензо[б]фуран-4-карбоксилат

До добре перемішаного киплячого розчину 2,2'-азо-біс-ізобутиронітрил (AIBN) (40.0мг, 1.0%) і N-бромсукциніміду (3.4г, 19.05ммоль) у чотирихлористому вуглеці (60.0мл) додали метил-7-метокси-2-метилбензо[б]фуран-4-карбоксилат (зі Стадії 5) (4.0г, 18.16ммоль) і кип'ятили протягом 2-3 годин. Реакційну суміш остиудили до кімнатної

температури й профільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі, отримуючи продукт (3.1г) у вигляді коричневого масла. Отриманий продукт використали в наступній Стадії без подальшого очищення.

Стадія 7: метил-2-форміл-7-метоксибензо[б]фуран-4-карбоксилат

До добре перемішаного розчину метил-2-бромметил-7-метоксибензо[б]фуран-4-карбоксилату (Стадія 6) (3.1г, 10.36ммоль) у диметилсульфоксиді (30.0мл) додали порошокподібний карбонат натрію (1.64г, 15.55ммоль) при 90-95°C і перемішували протягом 2-3 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, розбавляли водою (300мл) і екстрагували етилацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×50мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника отримали неочищений продукт (2.9г) у вигляді в'язкого коричневого масла. Очищення колоночною хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю хлороформ: етилацетат (95:5) дозволила отримати 2.2г чистого продукту.

Т. пл.: 139-142°C.

ІЧ (Чистий): 3429, 1711, 1688, 1593, 1432, 1307, 1280, 1123, 1020, 973, 831, 737см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMCO) δ 3.92 (с, 3H), 4.06 (с, 1H), 7.32 (д, 1H, J=9.0Гц), 8.03 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.24 (с, 1H), 9.94 (с, 1H).

Стадія 8: (Z)-3-(7-метокси-4-метилоксикарбонілбензо[б]фуран-2-іл)-2-пропенова кислота

До добре перемішаного розчину метил-2-форміл-7-метоксибензо[б]фуран-4-карбоксилату (зі Стадії 7) (2.0г, 8.53ммоль) у толуолі (50.0мл) додали малонову кислоту (1.33г, 12.80ммоль) і піперидин (0.5мл). Реакційну суміш потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-4 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, підкислили 10% водним розчином HCl й екстрагували етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×100мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника у вакуумі отримали продукт (1.8г) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Т. пл.: 175-178°C.

ІЧ (Чистий): 3435, 1716, 1630, 1509, 1404, 1335, 1289, 1215, 1145, 1031, 951, 757см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMCO) δ 3.88 (с, 3H), 4.04 (с, 1H), 6.50 (с, 1H, J=15.9Гц), 7.15 (д, 1H, J=5.7Гц), 7.66 (д, 1H, J=15.6Гц), 7.92 (д, 1H, J=8.4Гц), 12.75 (ушир, с, 1H).

Стадія 9: метил-2-[(Z)-2-азидокарбоніл]-1-етеніл]-7-метоксибензо[б]фуран-4-карбоксилат

До добре перемішаного розчину (Z)-3-(7-метокси-4-метилоксикарбонілбензо[б]фуран-2-іл)-2-пропенової кислоти (зі Стадії 8) (1.6г, 5.79ммоль) і триетиламіну (1.0мл) у дихлорметані (15мл) додали розчин етилхлороформіату (940мг, 8.68ммоль) у дихлорметані (5.0мл) при -10°C і перемішували протягом 2-3 годин. До реакційної суміші додали воду (50.0мл); органічну фазу відокремили й сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника у вакуумі отримали інтермедіат 9 у вигляді маслянистого залиш-

ку (1.5г). До добре перемішаного розчину цього залишку (1.5г, 4.31ммоль) в ацетоні (15.0мл) додали при 5-10°C розчин азиду натрію (1.0г, 15.38ммоль) у воді (5.0мл) і перемішували протягом 2-3 годин. Реакційну суміш розбавили холодною водою (100мл) і фільтрували, отримуючи проміжний азид у вигляді жовтої твердої речовини (1.3г).

Стадія 10: метил-1-гідрокси-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат

До добре перемішаного киплячого розчину три-(н-бутил) аміну (2.0мл) у дифеніловому ефірі (25.0мл) додали розчин метил-2-[(Z)-2-азидокарбоніл]-1-етеніл]-7-метоксибензо[б]фуран-4-карбоксилату (зі Стадії 9) (1.3г) у дифеніловому ефірі (50.0мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1-1.5 години. Надлишок дифенілового ефіру видалили у вакуумі, і отриманий залишок обробляли петролейним ефіром (3×25мл), отримуючи інтермедіат 11 у вигляді жовтої твердої речовини (1.1г).

Т. пл.: 205-207°C.

ІЧ (Чистий): 3434, 1715, 1661, 1516, 1433, 1287, 1215, 1117, 1014, 755см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): δ 3.81 (с, 3H), 4.01 (с, 1H), 6.79 (д, 1H, J=6.9Гц), 7.16 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.46 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.61 (д, 1H, J=6.9Гц), 11.57 (ушир, с, 1H).

Стадія 11: метил-1-хлор-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат

Розчин метил-1-гідрокси-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилату (зі Стадії 10) (1.1г) і оксихлориду фосфору (25мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15-16 годин. Надлишок оксихлориду фосфору видалили у вакуумі. Отриманий залишок розбавили водою (10.0мл) і довели до лужної реакції твердим карбонатом натрію. Тверду речовину, що виділилася, відфільтрували, промивали водою й сушили, отримуючи неочищений інтермедіат 12 (1.0г) у вигляді твердої коричневої речовини. Очищення колоночною хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю хлороформ: етилацетат (9:1) призвело до отримання чистого інтермедіата-12 (350мг) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Т. пл.: 195-197°C.

ІЧ (см⁻¹): 1718, 1668, 1507, 1421, 1271, 1223, 1109, 1001, 756см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): δ 3.89 (с, 3H), 4.06 (с, 1H), 7.43 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.65 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.95 (д, 1H, J=5.4Гц), 8.55 (д, 1H, J=5.4Гц)

Стадія 12: метил-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат

Суміш метил-1-хлор-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилату (зі Стадії 11) (330мг), 10% Pd на вугіллі (50мг), триетиламіну (2.0мл) і ДМФА (10.0мл) гідрували в апараті Парра при тиску газоподібного водню, рівному 3.40-3.74атм. (50-55psi). Каталізатор відфільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали колоночною

хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю хлороформ: ацетон (8:2), отримуючи інтермедіат-13 (200мг) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Т. пл.: 210-213°C.

¹H (Чистий): 1718, 1672, 1518, 1431, 1272, 1218, 1113, 1011, 755 см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО): δ 4.00 (с, 3H), 4.09 (с, 1H), 7.41 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.89 (д, 1H, J=5.7Гц), 8.13 (д, 1H, J=9.0Гц), 8.73 (д, 1H, J=5.4Гц), 9.94 (с, 1H).

Стадія 13: 6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбонова кислота

Суміш метил-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилату (зі Стадії 12) (200мг, 0.77ммоль), метанолу (5.0мл) і гідроксиду натрію (160мг, 3.88ммоль) кип'ятили протягом 2-3 годин. Надлишок метанолу видалили під зменшеним тиском; залишок розбавляли водою (5.0мл) і підкисляли оцтовою кислотою до pH5-6. Отриману тверду речовину відфільтрували й сушили, отримуючи інтермедіат-14 (130мг) у вигляді білуватої твердої речовини.

Т. пл.: >260°C.

¹H (Чистий): 3433, 2075, 1634, 1288, 1219, 1115, 1017, 771 см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО): δ 4.19 (с, 3H), 7.41 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.89 (д, 1H, J=5.7Гц), 8.13 (д, 1H, J=9.0Гц), 8.73 (д, 1H, J=5.4Гц), 10.12 (с, 1H), 12.8 (ушир, с, 1H).

Стадія 14: 4-нітрофеніл-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат

Суміш 6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбонової кислоти (зі Стадії 13) (65мг, 0.178ммоль), п-нітрофенолу (37мг, 0.267ммоль), EDCI (51мг, 0.267ммоль), 4,4-диметиламінпіридину (2.0мг, 0.017ммоль) у ДМФА (3.0мл) нагрівали до 70-75°C протягом 4-5 годин. Залишок, отриманий після видалення розчинника у вакуумі, обробили водою (5.0мл), отримуючи інтермедіат 15 (55мг) у вигляді жовтої твердої речовини.

Т. пл.: >250°C.

¹H (см⁻¹): 3433, 2075, 1634, 1534, 1318, 1276, 1223, 1109, 1013, 776 см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО): δ 4.14 (с, 3H), 7.51 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.76 (д, 2H, J=8.4Гц), 7.92 (д, 1H, J=5.7Гц), 8.41 (м, 3H), 8.73 (д, 1H, J=5.4Гц), 9.87 (с, 1H).

Стадія 15: N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід

До добре пермішваного розчину 4-нітрофеніл-6-метоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилату (зі Стадії 14) (55мг, 0.15ммоль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (50мг, 0.30ммоль) у ДМФА (2.0мл) додали гідрид натрію (60% дисперсію в мінеральному маслі) (18мг, 0.45ммоль) при -5°C, і суміш перемішували протягом 30-40 хвилин. Надлишок ДМФА видалили під зменшеним тиском, отриманий залишок розбавляли водою (5мл) і підкисляли оцтовою кислотою до pH5-6. Отриману тверду речовину відфільтрували,

промивали водою й сушили, отримуючи продукт (27мг) у вигляді білуватої твердої речовини.

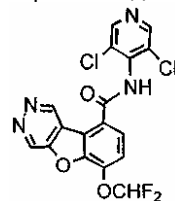
Т. пл.: >260°C.

¹H (Чистий): 3434, 1657, 1631, 1559, 1494, 1394, 1287, 1179, 1097, 892, 771 см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО): δ 4.11 (с, 3H), 7.48 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.86 (д, 2H, J=5.4Гц), 8.08 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.70 (д, 1H, J=5.4Гц), 8.82 (с, 2H), 9.67 (с, 1H), 10.93 (с, 1H).

Приклад 4

N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід



Стадія 1: 2-етоксикарбоніл-7-гідрокси-3-метилбензо[b]фуран-4-карбонова кислота

Розчин 2-етил-4-метил-7-метокси-3-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилату (зі Стадії 5 Приклада 1) (13.0г), п-тіокрезолату натрію (20.26г, 1.5екв.) і триаміду гексаметилфосфорної кислоти (24.80г, 1.5екв.) нагрівали в сухому толуолі до температури кипіння в атмосфері азоту протягом 2-6 годин. Реакційну суміш остиудили до кімнатної температури, додали воду, і водний шар підкислили при 10-15°C концентрованою соляною кислотою. Продукт, що випав, відфільтрували й сушили.

Т. пл.: вище 270°C.

Стадія 2: 2,4-диетил-7-гідрокси-3-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат

Розчин 2-етоксикарбоніл-7-гідрокси-3-метилбензо[b]фуран-4-карбонової кислоти (зі Стадії 1) (13г) і конц. H₂SO₄ в етанолі нагрівали до кипіння. Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім до реакційної суміші додали воду (500мл), і отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 20% етилацетату в хлороформі. Отримали 6.5г жовтуватої твердої речовини.

Т. пл.: -195-197°C.

Стадія 3: 2,4-диетил-7-дифторметокси-3-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат

Суміш 2,4-диетил-7-гідрокси-3-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилату (зі Стадії 2) (6.50г) і карбонату калію (7.2г) в N,N-диметилформаміді (70мл) нагрівали до кипіння при 80-90°C. Потім через реакційну суміш при 80-90°C барботували газоподібний хлордиформетан. Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш остиудили до кімнатної температури. Потім до реакційної суміші додали воду (300мл), і суміш підкислили розведеною соляною кислотою. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. при 40-45°C. Отримали жовтувату тверду речовину (6.5г).

Т. пл.: 74-78°C.

Стадія 4: диетил-3-бромметил-7-диформетоксибензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат

Ця сполука була отримана з 2,4-диетил-7-диформетокси-3-метилбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилату за методикою, описаною на Стадії 6 Приклада 1.

Т. пл.: 78-84°C.

ІЧ (KBr): 3080, 2987, 2929, 1719, 1623, 1578, 1508, 1421, 1378, 3131, 1271, 1226, 1155, 1104, 1049, 966, 778, 746 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ 1.38 (т, 6H), 4.44 (м, 4H), 5.37 (с, 1H), 7.53 (д, 1H, $J=8.1\text{Гц}$), 7.57 (т, 1H, $J=72.6\text{Гц}$), 7.93 (д, 1H, $J=8.7\text{Гц}$).

Стадія 5: диетил-7-диформетокси-3-формілбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилат

Ця сполука була отримана з диетил-3-бромметил-7-диформетоксибензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилату за методикою, описаною на Стадії 7 Приклада 1.

Т. пл.: 71-74°C.

ІЧ (KBr): 3386, 2992, 2887, 1726, 1701, 1621, 1587, 1513, 1380, 1300, 1284, 1224, 1187, 1084, 1053, 959, 779, 732 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ 1.29 (т, 3H), 1.37 (т, 3H), 4.31 (кв, 2H), 4.46 (кв, 2H), 7.56 (д, 1H, $J=8.7\text{Гц}$), 7.59 (т, 1H, $J=72.6\text{Гц}$), 7.86 (д, 1H, $J=8.7\text{Гц}$), 10.55 (с, 1H).

Стадія 6: етил-6-диформетокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат

Ця сполука була отримана з диетил-7-диформетокси-3-формілбензо[b]фуран-2,4-дикарбоксилату за методикою, описаною на Стадії 8 Приклада 1.

Т. пл.: 210-214°C.

ІЧ (KBr): 3171, 2984, 1720, 1673, 1593, 1477, 1374, 1286, 1198, 1095, 1041, 891, 757 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ 1.4 (т, 3H), 4.47 (кв, 2H), 7.64 (т, 1H, $J=72\text{Гц}$), 7.69 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.19 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 9.09 (с, 1H), 13.6 (с, 1H).

Стадія 7: етил-4-хлор-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат

Ця сполука була отримана з етил-6-диформетокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилату за методикою, описаною на Стадії 9 Приклада 1.

Т. пл.: 185-188°C.

ІЧ (KBr): 3098, 2994, 1715, 1635, 1593, 1578, 1427, 1383, 1337, 1283, 1162, 1140, 1090, 945, 846, 790 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ 1.44 (т, 3H), 4.54 (кв, 2H), 7.69 (т, 1H, $J=72.3\text{Гц}$), 7.84 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.28 (д, 1H, $J=8.7\text{Гц}$), 10.35 (с, 1H).

Стадія 8: Етил-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат

Ця сполука була приготована з етил-4-хлор-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилату за методикою, описаною на Стадії 10 Приклада 1.

Т. пл. - 148-152°C.

ІЧ (KBr): 3051, 2993, 1718, 1633, 1596, 1447, 1405, 1283, 1201, 1121, 1081, 981, 792 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ 1.44 (т, 3H), 4.54 (кв, 2H), 7.66 (т, 1H, $J=72\text{Гц}$), 7.78 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.24 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 10.09 (с, 1H), 10.41 (с, 1H).

Стадія 9: 6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбонова кислота.

Ця сполука була отримана з етил-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилату за методикою, описаною на Стадії 11 Приклада 1.

Т. пл.: вище 270°C.

ІЧ (KBr): 3046, 2927, 2789, 2497, 1874, 1710, 1630, 1596, 1455, 1280, 1134, 1081, 982, 783, 735 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ 7.65 (т, 1H, $J=72.3\text{Гц}$), 7.76 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.22 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 10.08 (с, 1H), 10.47 (с, 1H).

Стадія 10: 4-нітрофеніл-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат

Ця сполука була отримана з 6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбонової кислоти за методикою, описаною на Стадії 12 Приклада 1.

ІЧ (KBr): 3109, 3067, 2928, 1749, 1616, 1590, 1348, 1273, 1199, 1164, 1136, 1070, 972, 883, 861, 744 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ 7.75 (т, 1H, $J=72\text{Гц}$), 7.81 (д, 1H, $J=6.9\text{Гц}$), 7.89 (д, 1H, $J=8.7\text{Гц}$), 8.44 (д, 1H, $J=6.9\text{Гц}$), 8.54 (д, 1H, $J=8.7\text{Гц}$), 10.14 (с, 1H), 10.31 (с, 1H).

Стадія 11: N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід

Ця сполука була отримана з 4-нітрофеніл-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилату за методикою, описаною на Стадії 13 Приклада 1.

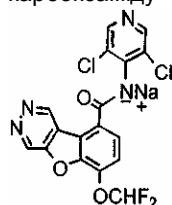
Т. пл.: вище 270°C.

ІЧ (KBr): 3233, 3034, 2923, 2358, 1660, 1599, 1555, 1495, 1289, 1129, 1082, 982, 855, 810 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ 7.65 (т, 1H, $J=72.6\text{Гц}$), 7.89 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.24 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.84 (с, 1H), 10.08 (с, 1H), 10.17 (с, 1H), 11.26 (с, 1H).

Приклад 5

Натрієва сіль N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксаміду



До суспензії N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетоксибензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксаміду (Приклад 4) (70мг, 0.19ммоль) у ТГФ додали однією порцією гідрід натрію (15мг, 0.38ммоль) при тій же температурі в атмосфері азоту. Протікання реакції контролювали за допо-

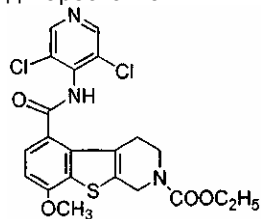
могою ІЧ спектроскопії. По закінченню реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі.

ІЧ (KBr): 3101, 2928, 1633, 1581, 1551, 1533, 1446, 1388, 1284, 1203, 1117, 1092, 1043, 994, 855, 810 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 7.50 (т, 1H, $J=73.2\text{Гц}$), 7.61 (д, 1H, $J=8.1\text{Гц}$), 8.24 (д, 1H, $J=8.7\text{Гц}$), 8.26 (с, 1H), 9.92 (с, 1H), 10.87 (с, 1H).

Приклад 6

2-етил-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2,5-дикарбоксилат



Стадія 1: етил-4-(2-метоксифенілсульфаніл)-3-оксобутаноат

До розчину 2-метокситіолу (5.0г, 3.57ммоль) у ДМФА (50мл) додали карбонат калію (6.29г, 4.28ммоль) і 4-хлоретилацетат (6.44г, 3.39ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12.0 годин. До реакційної суміші додали воду (100мл) і екстрагували етилацетатом (3×125мл). Об'єднані шари етилацетату промивали водою (2×50мл), сушили над безводним сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, отримуючи продукт у вигляді жовтої твердої речовини (6.0г).

ІЧ (KBr) 3061, 3070, 2905, 2838, 1725, 1628, 1595, 1570, 1408, 1309, 1263, 1176, 1027, 941, 839 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1.1 (т, 3H), 3.75 (с, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.96 (с, 1H), 4.06 (кв, 2H, $J=9.0\text{Гц}$), 6.88 (т, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 6.98 (д, 1H, $J=6.0\text{Гц}$), 7.17 (т, 1H, $J=6.0\text{Гц}$), 7.21 (д, 1H).

Стадія 2: етил-2-(7-метоксибензо[*b*]тіофен-3-іл)ацетат

Етил-4-(2-метоксифенілсульфаніл)-3-оксобутаноат (зі Стадії 1) (5г, 1.86ммоль) додали при перемішуванні до поліфосфорної кислоти при 80-90°C. За протіканням реакції стежили за допомогою ТСХ. Після завершення реакції реакційну суміш остудили до кімнатної температури й до реакційної маси додали лід (250г). Органічну масу екстрагували дихлорметаном (3×100мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3×100мл), а потім сольовим розчином (100мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрації органічну фазу очищали на колонку із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір: етилацетат (3%), отримуючи чистий продукт у вигляді жовтої твердої речовини (2.0г).

ІЧ (KBr) 3091, 3070, 2979, 2937, 2838, 1728, 1686, 1570, 1533, 1475, 1368, 1307, 1263, 1176, 1151, 1027, 941, 839, 784, 716 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1.1 (т, 3H), 3.91 (с, 2H), 3.95 (с, 3H), 4.08 (кв, 2H, $J=9.0\text{Гц}$), 6.94 (д, 1H, $J=6.0\text{Гц}$), 7.35 (т, 1H, $J=6.0\text{Гц}$), 7.37 (д, 1H, $J=6.0\text{Гц}$), 7.58 (с, 1H).

Стадія 3: 2-(7-метоксибензо[*b*]тіофен-3-іл)ацетамід

Етил-2-(7-метоксибензо[*b*]тіофен-3-іл)ацетат (зі Стадії 2) (2.0г, 8.0ммоль) розчинили в метанолі (10мл) і до розчину додали етиленгліколь, насичений аміаком (10мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48.0 годин. Метанол видалили у вакуумі. До реакційної суміші додали воду (50мл) і екстрагували етилацетатом (3×25мл). Об'єднані шари етилацетату промивали водою (2×50мл), сушили над безводним сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, отримуючи продукт, що промивали пентаном (2×25мл), отримуючи білувату тверду речовину (1.2г).

ІЧ (KBr) 3377, 3188, 2998, 2948, 2832, 1658, 1624, 1566, 1534, 1474, 1458, 1415, 1395, 1280, 1258, 1220, 1054, 935, 878, 778, 651 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 3.60 (с, 2H), 3.95 (с, 3H), 6.94 (д, 1H, $J=6.0\text{Гц}$), 7.18 (т, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.20 (д, 1H, $J=6.0\text{Гц}$), 7.25 (с, 1H), 7.30 (ушир, с, 2H).

Стадія 4: 2-(7-метоксибензо[*b*]тіофен-3-іл)етіламін

2-(7-метоксибензо[*b*]тіофен-3-іл)ацетамід (зі Стадії 3) (1.0г, 4.52ммоль) розчинили в ТГФ (20мл) і нагрівали до 80°C. Під час нагрівання по краплях додавали боргідрид у ТГФ (0.89мл, 9.04ммоль), і суміш перемішували протягом 3 годин. Підкислили розведеною соляною кислотою (1.0мл). ТГФ видалили у вакуумі, і потім суміш підлужували розчином гідроксиду натрію (2мл) і екстрагували диетиловим ефіром (3×10мл). Об'єднані ефірні шари промивали водою (2×50мл), сушили над безводним сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, отримуючи продукт, до якого додавали етилацетат, насичений соляною кислотою й тверду жовту речовину, що випала, відфільтрували (600мг).

ІЧ (KBr) 3390, 3090, 2961, 2934, 2838, 1658, 1595, 1570, 1522, 1503, 1474, 1440, 1365, 1265, 1137, 1108, 1089, 1053, 1041, 934, 843 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 3.12 (с, 4H), 3.95 (с, 3H), 6.97 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.41 (т, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.46 (т, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.56 (с, 1H), 8.02 (ушир, с, 2H).

Стадія 5: етил-2-(7-метоксибензо[*b*]тіофен-3-іл)етилкарбамат

2-(7-метоксибензо[*b*]тіофен-3-іл)етіламін (зі Стадії 4) (0.5г, 1.94ммоль) розчинили в ТГФ (5мл), і до розчину додали етилхлороформіат (6.29г, 4.28ммоль) і триетиламін (0.5мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2.0 годин. До реакційної суміші додали воду (50мл), і тверду речовину, що випала, відфільтрували, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (0.520г).

ІЧ (KBr) 3295, 3049, 2979, 2952, 2934, 2938, 1675, 1570, 1531, 1476, 1440, 1365, 1314, 1288, 1183, 1052, 960, 839, 786, 732 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ 1.1 (т, 3H), 2.92 (т, 2H, $J=6.0\text{Гц}$), 3.27 (т, 2H, $J=6.0\text{Гц}$), 3.94 (с, 3H), 3.99 (кв, 2H), 6.93 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.26 (ушир, с, 1H), 7.37 (д, 1H, $J=6.0\text{Гц}$), 7.42 (т, 1H, $J=9.0\text{Гц}$).

Стадія 6: етил-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

Етил-2-(7-метоксибензо[*b*]тіофен-3-іл)етилкарбамат (зі Стадії 5) (0.30г, 1.31ммоль) розчинили в толуолі (3мл), і до розчину додали параформальдегід (0.055г, 1.84ммоль) і *p*-толуолсульфоїкислоту (0.011г, 0.06ммоль), і суміш перемішували при 120°C протягом 10хв. До реакційної суміші додали воду (25мл), і суміш екстрагували етилацетатом (2×25мл). Об'єднані шари етилацетату промивали водою (2×50мл), сушили над безводним сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (0.180г).

ІЧ (KBr) 3070, 2999, 2979, 2796, 1673, 1584, 1555, 1458, 1432, 1337, 1223, 1122, 1044, 1002, 936, 922, 884, 808, 775, 732см⁻¹

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 1.1 (т, 3H), 2.80 (т, 2H, J=6.0Гц), 3.75 (т, 2H, J=6.0Гц), 3.94 (с, 3H), 4.08 (кв, 2H), 4.69 (с, 2H), 6.92 (д, 1H, J=9.0Гц), 7.15 (д, 1H, J=6.0Гц), 7.42 (т, 1H, J=9.0Гц).

Стадія 7: етил-5-форміл-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

Етил-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат (зі Стадії 6) (0.18г, 0.62ммоль) розчинили в дихлорметані (5мл), і розчин остиудили до 0°C. До розчину додали хлорид опова(IV) (0.122мл, 1.05ммоль) і по краплях додали дихлорметилметиловий ефір (0.07мл, 0.07ммоль), і суміш перемішували при охолодженні протягом 2 годин. До реакційної суміші додали воду (25мл), і суміш екстрагували дихлорметаном (2×25мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×50мл), сушили над безводним сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, отримуючи продукт у вигляді твердої речовини (0.170г).

ІЧ (KBr) 3308, 3070, 2999, 2979, 2934, 2834, 1673, 1690, 1555, 1481, 1458, 1435, 1379, 1350, 1333, 1299, 1268, 1238, 1090, 1029, 921, 807см⁻¹;

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 1.1 (т, 3H), 3.14 (т, 2H), 3.69 (т, 2H), 4.05 (с, 3H), 4.12 (кв, 2H), 4.77 (с, 2H), 7.12 (д, 1H, J=9.0Гц), 7.99 (д, 1H, J=9.0Гц), 10.39 (с, 1H).

Стадія 8: 2-етоксикарбоніл-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]-піридин-5-карбонова кислота

Розчин етил-5-форміл-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилату (зі Стадії 7) (0.150г, 0.470ммоль) в ацетоні (5мл) остиудили до 10-20°C. До реакційної суміші при 10-20°C однією порцією додали сульфамінову кислоту (0.056г, 0.587ммоль). Потім при тій же температурі по краплях додали розчин хлориду натрію (0.052г, 0.707ммоль) у воді (3мл). Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції до реакційної суміші додали воду (15мл). Ацетон видалили у вакуумі. Отриману тверду речовину відфільтрували й сушили з відсмоктуванням рідини. Отримали жовту тверду речовину (0.110г).

ІЧ (KBr) 3450, 3070, 2934, 2999, 2896, 2739, 1675, 1555, 1534, 1432, 1420, 1392, 1375, 1224, 1212, 1150, 1134, 1094, 996, 885см⁻¹,

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 1.1 (т, 3H), 2.84 (т, 2H), 3.67 (т, 2H), 4.10 (с, 3H), 4.15 (кв, 2H), 4.80 (с, 2H), 7.12 (д, 1H, J=9.0Гц), 8.01 (д, 1H, J=9.0Гц).

Стадія 9: 2-етил-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2,5-дикарбоксилат

Суміш 2-етоксикарбоніл-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-5-карбонової кислоти (зі Стадії 8) (150мг, 0.446ммоль), 4-*N,N*-диметиламінопіридину (5мг, 0.044ммоль), *p*-нітрофенолу (74мг, 0.535ммоль) і EDCI (120мг, 0.535ммоль) у дихлорметані (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6-7 годин. Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім до реакційної суміші додали воду (25мл), і суміш підкислили розведеною HCl. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Очищення в суміші петролейний ефір:ацетон (10%) призвело до отримання чистого продукту; отримали 60мг жовтуватої твердої речовини.

ІЧ (KBr) 3435, 3115, 3078, 2984, 2939, 2842, 1735, 1704, 1591, 1566, 1488, 1461, 1347, 1385, 129, 1235, 1162, 1110, 1067, 1029, 907, 816, 786см⁻¹,

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 1.1 (т, 3H), 2.90 (т, 2H), 3.67 (т, 2H), 4.10 (с, 3H), 4.15 (кв, 2H), 4.80 (с, 2H), 7.12 (д, 1H, J=9.0Гц), 7.67 (д, 2H, J=9.0Гц), 8.14 (д, 1H, J=9.0Гц), 8.36 (д, 2H, J=9.0Гц).

Стадія 10: 2-етил-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2,5-дикарбоксилат

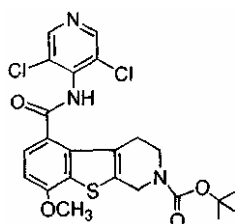
Суспензію 2-етил-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2,5-дикарбоксилату (з Операції 9) (100мг, 0.218ммоль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (60мг, 0.371ммоль) у диметилформаміді (5мл) остиудили до -10 - 0°C в атмосфері азоту. Потім при тій же температурі в атмосфері азоту додали однією порцією гідрид натрію (13мг, 0.328ммоль). Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш остиудили до 0-10°C. До реакційної суміші при 0-10°C по краплях додали воду (25мл), і суміш підкислили розведеною HCl. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Тверду речовину очищали витяжкою ізопропанолом, отримуючи 80мг чистого продукту, Т. пл.: розкладається вище 270°C.

ІЧ (KBr): 3205, 2982, 1672, 1556, 1497, 1485, 1338, 1287, 1259, 1181, 1122, 1087, 1030, 946, 879см⁻¹;

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ 1.1 (т, 3H), 2.74 (т, 2H), 3.60 (т, 2H), 3.98 (с, 3H), 4.05 (кв, 2H), 4.71 (с, 2H), 7.01 (д, 1H, J=9.0Гц), 7.65 (д, 1H, J=9.0Гц), 8.73 (с, 2H), 10.80 (с, 1H).

Приклад 7

трет-бутил-5-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоіл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат



Стадія 1: 2-трет-бутоксикарбоніл-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-5-карбонова кислота

2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-6-карбонову кислоту (зі Стадії 8 Приклада 6) (700мг) суспендували в етанольному розчині гідроксиду калію (10мл), додали воду (2.5мл), і суміш перемішували при 80°C протягом 12 годин. Етанол випарювали у вакуумі та додатково у толуолі. До реакційної суміші додали етилацетат, насичений соляною кислотою (10мл), і тверду речовину, що випала, відфільтрували й сушили в сушильній шафі, отримавши чистий гідрохлорид (600мг). Цей гідрохлорид (600мг), триетиламін (0.5мл) і ВОС-ангідрид (478мг) у дихлорметані (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім до реакційної суміші додали воду (25мл) і підкислили розведеною НСІ. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Очищали із суміші хлороформ:етилацетат (2%), отримуючи чистий продукт; отримали 310мг жовтуватої твердої речовини.

ІЧ (KBr) 3430, 3011, 2953, 1690, 1550, 1473, 1463, 1392, 1363, 1257, 1243, 1190, 1043, 1011, 999, 875 cm^{-1}

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 1.2 (с, 9H), 2.95 (т, 2H), 3.36 (т, 2H), 4.01 (т, 3H), 4.70 (с, 2H), 7.01 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 8.01 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$).

Стадія 2: 2-(трет-бутил)-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2,5-дикарбоксилат

Суміш SM (90мг, 0.247ммоль), 4-N-диметиламінопіридину (3мг, 0.024ммоль), п-нітрофенолу (41мг, 0.297ммоль) і EDCI (57мг, 0.297ммоль) у дихлорметані (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6-7 годин. Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім до реакційної суміші додали воду (25мл) і підкислили розведеною НСІ. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Очищали із суміші хлороформ:етилацетат (10%), отримуючи чистий продукт; отримали 110мг жовтуватої твердої речовини.

ІЧ (KBr) 3015, 2939, 2851, 1652, 1534, 1474, 1421, 1361, 1352, 1281, 1263, 1164, 1142, 1056, 1092, 1005, 848 cm^{-1} ;

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 1.2 (с, 9H), 2.97 (т, 2H), 3.38 (т, 2H), 4.05 (т, 3H), 4.78 (с, 2H), 7.05 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.55 (д, 2H, $J=9.0\text{Гц}$), 8.01 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$) 8.2 (д, 2H, $J=9.0\text{Гц}$).

Стадія 3: трет-бутил-5-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-8-метокси-1,2,3,4-

тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

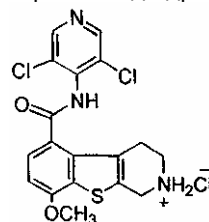
Суспензію 2-(трет-бутил)-5-(4-нітрофеніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2,5-дикарбоксилату (зі Стадії 2) (110мг, 0.250ммоль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (69мг, 0.427ммоль) у диметилформаміді (5мл) остудили до -10 - 0°C в атмосфері азоту. Потім при тій же температурі в атмосфері азоту додали однією порцією гідрид натрію (15мг, 0.377ммоль). Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш остудили до 0-10°C. До реакційної суміші по краплях додали воду (25мл) при 0-10°C і підкислили розведеною НСІ. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Очищали із суміші хлороформ:етилацетат (10%), отримуючи чистий продукт: 90мг жовтуватої твердої речовини.

ІЧ (KBr): 3435, 3012, 2929, 2853, 1666, 1553, 1480, 1423, 1366, 1280, 1252, 1164, 1092, 1025, 868 cm^{-1} ;

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 1.2 (с, 9H), 2.89 (т, 2H), 3.60 (т, 2H), 4.02 (т, 3H), 4.70 (с, 2H), 7.05 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.69 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 8.78 (с, 2H), 10.84 (с, 1H).

Приклад 8

N5-(3,5-дихлор-4-піридил)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-5-карбоксамід гідрохлорид



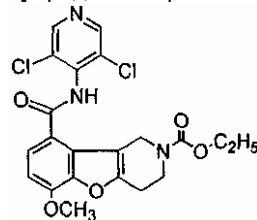
Трет-бутил-5-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат (Приклад 7) (40мг, ммоль) суспензували в етилацетаті, насиченому соляною кислотою (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Етилацетат випаровували у вакуумі й промивали диетиловим ефіром і сушили в сушильній шафі, отримуючи 20мг чистої солі.

ІЧ (KBr) 3020, 2928, 1634, 1554, 1503, 1482, 1441, 1393, 1251, 1215, 1097, 1075, 757 cm^{-1} ;

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 3.02 (т, 2H), 3.31 (т, 2H), 4.04 (т, 3H), 4.51 (с, 2H), 7.12 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.76 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 8.79 (с, 2H), 9.45 (ушир. с, 2H), 10.91 (с, 1H).

Приклад 9

Етил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-2-карбоксилат



Стадія 1: етил-7-метокси-1-бензофуран-2-карбоксилат:

Ізованілін (10.0г, 65.72ммоль) розчинили в ДМФА (100мл). До цього розчину додали карбонат калію (22.7г, 164.3ммоль), а потім додали етилбромацетат (16.46г, 98.58ммоль), і суміш нагрівали при 140°C протягом 6 годин. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту. Фільтрат випарували на роторному випарнику, і залишок потім розбавляли водою (250мл) і екстрагували етилацетатом (50мл×4). Органічний шар промивали водою (25мл×3), сольовим розчином (25мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували, отримуючи 11.0г продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1.42 (т, 3H), 4.02 (с, 3H), 4.45 (кв, 2H), 6.91 (д, 1H, J=6.9Гц), 7.19-7.27 (м, 2H), 7.52 (с, 1H).

ІЧ (KBr): 3128, 2984, 1714, 1578, 1494, 1324, 1297, 1193, 1090, 942, 732см⁻¹.

Стадія 2: (7-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанол

Етил-7-метокси-1-бензофуран-2-карбоксилат (зі Стадії 1) (1.0г, 4.54ммоль) розчинили в ТГФ (25мл). До цього розчину порціями при 0°C додали алюмінійгідрид літій (0.344г, 9.09ммоль) і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш вилили в лід, відфільтрували, і фільтрат сушили над сульфатом натрію й концентрували на роторному випарнику, отримуючи 600мг продукту у вигляді щільної блідо-жовтої рідини.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3.98 (с, 3H), 4.74 (с, 2H), 6.62 (с, 1H), 6.75-6.79 (м, 1H), 7.11-7.17 (м, 2H).

ІЧ (KBr): 3392, 2941, 2840, 1735, 1606, 1622, 1588, 1493, 1436, 1284, 1095, 972, 932, 731см⁻¹.

Стадія 3: 2-(хлорметил)-7-метокси-1-бензофуран

(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанол (зі Стадії 2) (1.5г, 8.42ммоль) розчинили в дихлорметані (25мл). До цього розчину додали при 0°C триетиламін (1.7г, 16.85ммоль) і метансульфонілхлорид (1.44г, 16.85ммоль), і суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (10мл) і екстрагували етилацетатом (25мл×3). Органічний шар промивали водою (10мл×2), сольовим розчином (15мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували, отримуючи 1.5г продукту у вигляді густої блідо-жовтої рідини.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4.01 (с, 3H), 4.71 (с, 2H), 6.47 (с, 1H), 6.81-6.84 (м, 1H), 7.15-7.17 (м, 2H).

ІЧ (KBr): 3113, 2963, 2713, 1621, 1601, 1435, 1359, 1270, 1173, 1060, 975, 819см⁻¹.

Стадія 4: (7-метокси-1-бензофуран-2-іл)ацетонітрил:

2-(хлорметил)-7-метокси-1-бензофуран (зі Стадії 3) (1.0г, 3.92ммоль) розчинили в ДМФА (20мл), додали при 0°C ціанід натрію (190мг, 3.92ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакцію припинили, розбавивши водою (100мл) і екстрагували етилацетатом (25мл×3). Органічний шар промивали водою (20мл×2), сольовим розчином (15мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували, отримуючи 1.0г продукт у вигляді густої темно-коричневої рідини. Сполуку очищали коло-

ночною хроматографією на силікагелі 100-200 меш, елюючи сумішшю в 5% етилацетат-петролейному ефірі. Вихід =500мг (жовта тверда речовина).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3.93 (с, 2H), 4.01 (с, 3H), 6.77 (с, 1H), 6.82 (д, 1H, J=6.9Гц), 7.13-7.18 (м, 2H).

ІЧ (KBr): 3020, 2923, 2258, 1622, 1607, 1508, 1494, 1436, 1311, 1272, 1214, 1095, 755см⁻¹.

Стадія 5: 2-(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)етанамін

(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)ацетонітрил (зі Стадії 4) (500мг, 2.67ммоль) розчинили в метанолі (20мл). До цього розчину додали конц. HCl (0.038г, 1.068ммоль) і 10% Pd/C (250мг) і підрували при 2.72атм. (40psi) протягом 6 годин. Реакційну суміш відфільтрували через циліт, сушили над сульфатом натрію й концентрували, отримуючи 500мг продукту у вигляді коричневої густої рідини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2.93 (т, 2H), 3.10 (т, 2H), 4.0 (с, 3H), 6.46 (с, 1H), 6.70 (д, 1H, J=6.9Гц), 7.10-7.15 (м, 2H).

ІЧ (KBr): 3429, 2985, 2450, 1623, 1492, 1438, 1284, 1269, 1202, 1183, 1096, 934, 731 см⁻¹.

Стадія 6: етил-2-(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)етилкарбамат

2-(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)етанамін (зі Стадії 5) (100мг, 0.523ммоль) розчинили в ТГФ (4мл). До цього розчину додали при 0°C триетиламін (0.211г, 2.09ммоль) і етилхлороформіат (0.085г, 0.784ммоль), і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. ТГФ випарували й залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі 100-200 меш, елюючи сумішшю в 5% етилацетат-петролейному ефірі, отримуючи 30мг жовтої густої рідини.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1.22 (т, 3H), 3.01 (т, 2H), 3.57 (т, 2H), 4.0 (с, 3H), 4.12 (кв, 2H), 4.79 (ушир. с., 1H), 6.47 (с, 1H), 6.76 (д, 1H, J=6.9Гц), 7.08-7.15 (м, 2H).

Стадія 7: 2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин:

Етил-2-(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)етилкарбамат (зі Стадії 6) (50мг, 0.190ммоль) розчинили в толуолі (5мл). До цього розчину додали параформальдегід (17мг, 0.570ммоль) і п-толуолсульфонову кислоту (2.5мг), і суміш піддавали азеотропній перегонці протягом 2 годин. Толуол випарували й залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі 100-200 меш, елюючи сумішшю 10% ацетону в петролейному ефірі. Вихід чистої сполуки склав 20мг (біла тверда речовина).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1.3 (т, 3H), 2.89 (с, 2H), 3.87 (ушир. с, 2H), 4.01 (с, 3H), 4.20 (кв, 2H), 4.60 (ушир. с., 2H), 6.78 (д, 1H, J=8.1Гц), 7.02 (д, 1H, J=7.8Гц), 7.15 (т, 1H).

ІЧ (KBr): 3392, 2931, 1698, 1622, 1495, 1435, 1333, 1268, 1226, 1115, 1084, 1014, 775см⁻¹.

Стадія 8: 2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбальдегід:

2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин (зі Стадії 7) (0.420г, 1.52ммоль) розчинили в дихлорметані (25мл). До цього розчину при -10°C додали хлорид

олова (IV) (0.675г 2.59ммоль), а потім додали дихлорметилметиловий ефір (0.17г, 1.52ммоль), і суміш перемішували протягом 30хв. Реакцію зупинили, виливши на колотий лід, і екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали водою (10мл×2), сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі 100-200 меш, елюючи сумішшю 10% етилацетату в петролейному ефірі, отримуючи 170мг продукту у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1.3 (т, 3H), 2.92 (ушир, с, 2H), 3.87 (ушир, с, 2H), 4.09 (с, 3H), 4.19 (кв, 2H), 4.95 (с, 2H), 6.88 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.68 (д, 1H, J=8.4Гц), 9.96 (с, 1H).

Стадія 9: 2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбонова кислота

2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбальдегід (зі Стадії 8) (170мг, 0.559ммоль) розчинили в суміші ацетон (10мл): вода (2.5мл). До цього розчину додали сульфамінову кислоту (81.0мг, 0.838ммоль), і потім реакційну суміш остудили до 0°C. Потім, підтримуючи температуру нижче 10°C, по краплях додали розчин хлориту натрію (85мг, 0.950ммоль) у воді (2.5мл), і реакційну суміш перемішували ще протягом 2 годин. Реакцію погасили водою (20мл), осад відфільтрували й сушили, отримавши 120мг продукту у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1.3 (т, 3H), 2.93 (ушир, с, 2H), 3.86 (ушир, с, 2H), 4.08 (с, 3H), 4.21 (кв, 2H), 4.93 (ушир, с, 2H), 6.82 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.03 (д, 1H, J=8.7Гц).

Стадія 10: 4-нітрофеніл(2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин)-9-карбоксилат

2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбонову кислоту (зі Стадії 9) (100мг, 0.338ммоль), п-нітрофеніл (94мг, 677ммоль), EDCI (0.161мг, 0.845ммоль) і TEA (6.0мг, 0.067ммоль) помістили в ТГФ (5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавили водою (10мл) і отриманий осад відфільтрували й сушили, отримавши 80мг продукту у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1.25 (ушир, с, 3H), 2.94 (ушир, с, 2H), 3.85 (ушир, с, 2H), 4.11 (с, 3H), 4.19 (кв, 2H), 4.89 (ушир, с, 2H), 6.86 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.43 (д, 2H, J=9.0Гц), 8.13 (д, 1H, J=9.0Гц), 8.35 (д, 2H, J=8.7Гц).

Стадія 11: етил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-2-карбоксилат

4-нітрофеніл-(2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин)-9-карбоксилат (зі Стадії 10) (80мг, 0.192ммоль) у ДМФА (2.5мл) по краплях додали при -10°C у колбу, що містить гідрід натрію (27мг, 0.576ммоль) і 3,5-дихлор-4-амінопіридин (37мг, 0.230ммоль) у ДМФА (2.5мл), і суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш вилили в лід, розбавили

водою (30мл) і екстрагували етилацетатом (10мл×3). Органічний шар промивали водою (10мл), сольовим розчином (10мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували, отримуючи 50мг продукту у вигляді білої твердої речовини. Сполуку промивали диетиловим ефіром. Вихід чистої сполуки =35мг (біла тверда речовина).

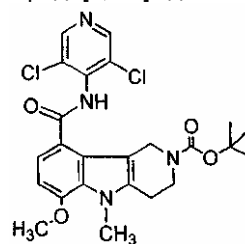
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1.25 (т, 3H), 2.92 (ушир, с, 2H), 3.86 (ушир, с, 2H), 4.12 (с, 3H), 4.15 (кв, 2H), 4.74 (с, 2H), 6.83 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.61 (с, 2H), 7.66 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.6 (ушир, с, 1H).

ІЧ (KBr): 3019, 2849, 2400, 1683, 1579, 1477, 1402, 1304, 1215, 1120, 928, 767см⁻¹.

Т. пл. Сполука плавиться при >250°C.

Приклад 10

трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піридо[4,3-b]індол-2-карбоксилат



Стадія 1: метил-3-(2-хлоргідразино)-4-метоксибензоат

Суміш метил-4-метокси-3-аміно-бензоату (0.044ммоль) в 80мл конц. HCl перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім протягом 30хв. при -30°C (температура бані), додали розчин нітриту натрію (0.044мл) в 20мл води й перемішували протягом 30хв. Розчин хлориду олова(II) (0.088мл) в 40мл конц. HCl додали по краплях, підтримуючи температуру нижче -20°C, і перемішування продовжували протягом 1 години. (Отримували дуже густу масу). Реакційну суміш вилили в 400мл (20% NaOH) при відповідному охолодженні й екстрагували диетиловим ефіром (200×3мл). Органічний шар промивали водою (100мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували нижче 40°C. Неочищену масу помістили в 50мл диетилового ефіру й підкислили етилацетатом, насиченим HCl, отримавши гідразин-гідрохлорид (60%), що сушили у вакуумі.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 10.06 (3H, ушир, с, обмін з D₂O), 7.90 (1H, ушир, с.), 7.65 (1H, дд, J=8.4Гц, J=1.8Гц), 7.59 (1H, д, J=1.8Гц), 7.12 (1H, д, J=8.4Гц), 3.92 (3H, с), 3.8 (3H, с).

Стадія 2: 2-трет-бутил-9-метил-6-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піридо[4,3-b]індол-2,9-дикарбоксилат

Суміш метил-3-(2-хлоргідразино)-4-метоксибензоату (зі Стадії 1) (0.0042ммоль) і N-Вос-4-піперидону (0.0063ммоль) в етанолі (20мл) перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і продукт виділяли колоночною хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 20% етилацетату в петролейному ефірі.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11.4 (1H, ушир, с, обмін з D₂O), 7.63 (1H, д, J=8.7Гц), 6.73 (1H, д, J=8.4Гц),

4.79 (2H, ушир, с), 3.98 (3H, с), 3.82 (3H, с), 3.64 (2H, т), 2.76 (2H, т), 1.42 (9H, с)

Стадія 3: 2-трет-бутил-9-метил-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піrido[4,3-b]індол-2,9-дикарбоксилат

До розчину 2-трет-бутил-9-метил-6-метокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піrido[4,3-b]індол-2,9-дикарбоксилату (зі Стадії 2) (0.0027моль) в N,N-диметилацетаміді (20мл) при 0°C додали гідрид натрію (0.0081моль). Перемішували протягом 30хв. при 0°C, потім додали йодметан (0.0040моль), і перемішування продовжували ще протягом 2 годин. Реакційну суміш вилили у воду, екстрагували етилацетатом, промивали водою, потім сольовим розчином, і розчин сушили над сульфатом натрію й концентрували. Продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 10% етилацетат: петролейний ефір.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7.72 (1H, д, J=7.5Гц), 6.58 (1H, д, J=8.4Гц), 4.79 (2H, ушир, с.), 3.98 (3H, с), 3.96 (3H, с), 3.91 (3H, с), 3.83 (2H, т), 2.78 (2H, т), 1.49 (9H, с).

Стадія 4: 2-трет-бутил-оксикарбоніл-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піrido[4,3-b]індол-9-карбонова кислота

До розчину 2-трет-бутил-9-метил-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піrido[4,3-b]індол-2,9-дикарбоксилату (зі Стадії 3) (0.0026моль) у метанолі (20мл) додали 1N розчин NaOH (0.010моль), і суміш кип'ятили протягом ночі. Потім реакційну суміш сконцентрували у вакуумі, розбавили невеликою кількістю води й потім промивали етилацетатом (10×2мл). Водний шар підкисляли 1N розчином HCl до pH2. Тверду речовину, що випала, відфільтрували, добре промили водою й сушили.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7.86 (1H, д, J=7.5Гц), 6.61 (1H, д, J=8.4Гц), 4.92 (2H, ушир, с), 3.98 (3H, с), 3.92 (3H, с), 3.81 (2H, т), 2.80 (2H, т), 1.49 (9H, с).

Стадія 5: 2-трет-бутил-9-(4-нітрофеніл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піrido[4,3-b]індол-9-дикарбоксилат

До розчину 2-трет-бутил-оксикарбоніл-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піrido[4,3-b]індол-9-карбонової кислоти (0.0005моль) у ТГФ (10мл) додали п-нітрофенол (0.0011моль), EDCI (0.0008моль), ДМАП (диметиламінопіридин) (0.0001моль), і отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавили невеликою кількістю води, і тверду жовту речовину, що випала, відфільтрували й сушили.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8.36 (2H, д, J=7.0Гц), 7.4 (1H, д, J=8.4Гц), 7.60 (2H, д, J=7.0Гц), 6.84 (1H, д, J=8.4Гц), 4.72 (2H, ушир, с.), 4.00 (3H, с), 3.92 (3H, с), 3.66 (2H, т), 2.80 (2H, т), 1.38 (9H, с).

Стадія 6: трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридинілкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піrido[4,3-b]індол-2-карбоксилат

Суміш 2-трет-бутил-9-(4-нітрофеніл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піrido[4,3-b]індол-9-дикарбоксилату (зі Стадії 5) (0.0006моль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (0.0007моль) у сухому ДМФА (10мл) перемішували при 0°C протягом

20хв. До цього розчину додали гідрид натрію (0.0018моль) і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш вилили у воду, отримавши жовту суспензію, до якої повільно додали 1N HCl, отримавши білу тверду речовину, що відфільтрували, промивали водою й сушили.

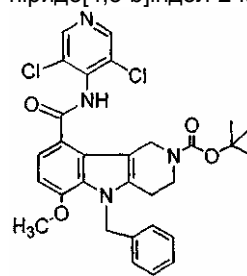
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 10.47 (1H, с, обмін з D₂O), 8.75 (2H, с), 7.48 (1H, д, J=8.1Гц), 6.77 (1H, д, J=8.1Гц), 4.47 (2H, ушир, с.), 3.96 (3H, с), 3.89 (3H, с), 3.68 (2H, т), 2.77 (2H, т), 1.38 (9H, с).

ІЧ (KBr): 2976, 2932, 1697, 1661, 1556, 1568, 1479, 1246, 1167, 1054, 769cm⁻¹.

Т. пл.: 226°C.

Приклад 11

трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-бензил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піrido[4,3-b]індол-2-карбоксилат



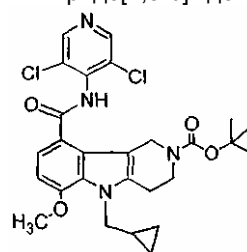
Ця сполука була отримана відповідно до методики, викладеної в Стадіях 3-6 у Прикладі 10, з тим лише виключенням, що замість йодметану на Стадії 3 використали бензилбромід. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 10.52 (1H, с, обмін з D₂O), 8.75 (2H, с), 7.52 (1H, д, J=8.1Гц), 7.25 (3H, м), 6.93 (2H, д, J=7.2Гц), 6.80 (1H, д, J=8.4Гц), 5.65 (2H, с), 4.50 (2H, ушир, с.), 3.86 (3H, с), 3.64 (2H, т), 2.69 (2H, т), 1.36 (9H, с).

IR (KBr): 3218, 2974, 2938, 1682, 1642, 1562, 1454, 1408, 1254, 1165, 1123, 1106, 1009, 727, 651cm⁻¹.

Т. пл.: 210°C

Приклад 12

трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-циклопропілметил-1,3,4,5-тетрагідро-1H-піrido[4,3-b]індол-2-карбоксилат



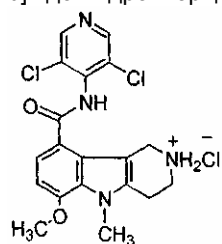
Ця сполука була отримана відповідно до методики, викладеної в Стадіях 3-6 у Прикладі 10, з тим лише виключенням, що замість йодметану на Стадії 3 використали циклопропілметилбромід.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 10.49 (1H, с, обмін з D₂O), 8.75 (2H, с), 7.49 (1H, д, J=8.4Гц), 6.80 (1H, д, J=8.1Гц), 4.52 (2H, ушир, с.), 4.25 (2H, д) 4.03 (3H, с), 3.82 (2H, т), 2.85 (2H, т), 1.25 (9H, с), 1.02 (1H, м), 0.387 (2H, д), 0.307 (2H, д).

ІЧ (KBr): 3271, 2974, 2833, 1690, 1651, 1562, 1488, 1407, 1259, 1239, 1169, 1123, 1021, 773cm⁻¹

Т. пл.: 230°C

Приклад 13
N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1Н-піrido[4,3-*b*]індол гідрохлорид



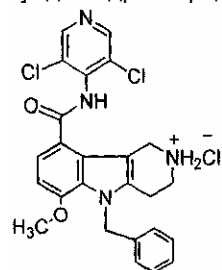
До 10мл сильно охолодженого розчину етилацетату, насиченого HCl, додали трет-бутил-9-(3,5-дихлор-4-піридинілкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1Н-піrido[4,3-*b*]індол-2-карбоксилат (Приклад 10) (0.00025моль) і перемішували при 0°C протягом 2 годин. Шар етилацетату декантували, і до отриманої маси додали диетилловий ефір, перемішували протягом 30хв., і потім ефірний шар декантували; цю процедуру повторювали 2-3 рази для видалення HCl, і потім відфільтрували й сушили.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 10.5 (1H, с, обмін з D₂O), 9.12 (2H, ушир, с.), 8.73 (2H, с), 7.57 (1H, д, J=8.1Гц), 6.83 (1H, д, J=8.7Гц), 4.18 (2H, ушир а), 3.95 (3H, с), 3.90 (3H, с), 3.96 (2H, т), 3.01(2H, т)

IR (KBr): 3266, 2956, 1622, 1657, 1568, 1483, 1451, 1406, 1254, 1122, 1075, 703см⁻¹.

Приклад 14

N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1Н-піrido[4,3-*b*]індол гідрохлорид



Ця сполука була отримана зі сполуки, описаної в Прикладі 11, у відповідності зі способом, описаним у Прикладі 13.

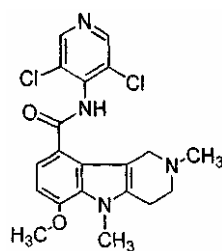
¹H ЯМР (DMCO-d₆). 10.64 (1H, с, обмін з D₂PRO), 9.12 (2H, ушир, с.), 8.77 (2H, с), 7.63 (1H, д, J=8.4Гц), 7.26 (3H, м), 7.01 (2H, д, J=7.2Гц), 6.86 (1H, д, J=8.1Гц), 5.66 (2H, с), 4.24 (2H, ушир, с.), 3.88 (3H, с), 3.46 (2H, т), 2.99 (2H, т).

IR (KBr): 3231, 2935, 1650, 1607, 1566, 1483, 1451, 1406, 1254, 1122, 1075, 703см⁻¹.

Т пл. розкладається вище 250°C.

Приклад 15

N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-2,5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1Н-піrido[4,3-*b*]індол



До розчину N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1Н-піrido[4,3-*b*]індол гідрохлориду (Приклад 13) (0.0096ммоль) в етанолі додали ціаноборггидрид натрію (0.241ммоль) і формальдегід (0.241ммоль) і перемішували протягом 15хв. Потім додали оцтову кислоту, щоб довести рН до 5, і отриману реакційну масу перемішували протягом 5 годин. Реакційну масу сконцентрували у високому вакуумі, додали насичений розчин бікарбонату натрію й потім екстрагували дихлорметаном, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Продукт очищали обробкою диетилловим ефіром.

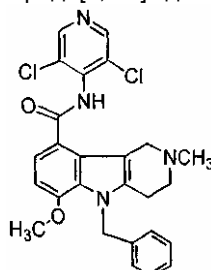
¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 10.47 (1H, с, обмін з D₂O), 8.75 (2H, с), 7.48 (1H, д, J=8.1Гц), 6.77 (1H, д, J=8.1Гц), 3.96 (3H, с), 3.89 (3H, с), 3.75 (2H, ушир,с), 2.97 (2H, ушир,с), 2.89 (2H, ушир,с), 2.51 (3H, с).

IR (KBr): 3232, 2942, 2169, 1657, 1566, 1471, 1402, 252, 1108, 1045, 801, 774см⁻¹.

Т. пл.: 248°C.

Приклад 16

N9-(3,5-дихлор-4-піридилкарбамоїл)-6-метокси-2-метил-5-бензил-1,3,4,5-тетрагідро-1Н-піrido[4,3-*b*]індол



Ця сполука була отримана зі сполуки, описаної в Прикладі 14, відповідно до методики, описаної в Прикладі 15.

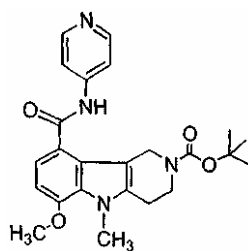
¹H ЯМР (DMCO-d₆): 10.52 (1H, с, обмін з D₂O), 8.75 (2H, с), 7.52 (1H, д, J=8.1Гц), 7.25 (3H, м), 6.93 (2H, д, J=7.2Гц), 6.80 (1H, д, J=8.4Гц), 5.65 (2H, с), 4.80 (3H, с), 3.47 (2H, ушир, с.), 2.68 (2H, ушир, с.), 2.63 (2H, ушир, с.), 2.3.1 (3H, с).

IR (KBr): 2922, 2809, 1670, 1577, 1546, 1510, 1410, 1350, 1296, 1112, 894, 804, 706см⁻¹.

Т. пл.: розкладається вище 250°C.

Приклад 17

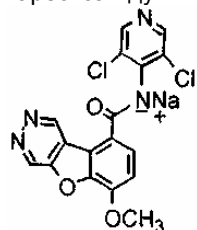
трет-бутил-9-(4-піридинілкарбамоїл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-1Н-піrido[4,3-*b*]індол-2-карбоксилат



Ця сполука була отримана з 2-трет-бутил-9-(4-нітрофеніл)-6-метокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагідро-2H-піrido[4,3-b]індол-9-дикарбоксилату (зі Стадії 5 Приклада 10) у відповідності зі способом, описаним у Стадії 6 Приклада 10. Замість 4-аміно-3,5-дихлорпіридину застосовували 4-амінопіридин.

Приклад 18

Натрієва сіль N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксаміду



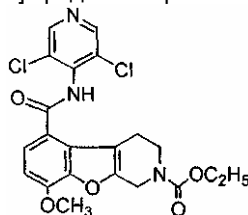
До суспензії N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-метоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксаміду (Приклад 1) (70мг) у ТГФ, в атмосфері азоту додали однією порцією при тій же температурі гідрід натрію (15мг). Протікання реакції контролювали за допомогою ІЧ спектроскопії. По закінченню реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі.

ІЧ (KBr): 3096, 2968, 2928, 1628, 1583, 1526, 1467, 1450, 1390, 1292, 1202, 1118, 1026, 885, 811 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) δ 4.05 (с, 3H), 7.39 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.22 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.23 (с, 2H), 9.83 (с, 1H), 10.88 (с, 1H).

Приклад 19

N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід



Стадія 1: (7-метокси-1-бензофуран-3-іл)ацетонітрил:

Розчин 7-метокси-1-бензофуран-3(2H)-ону (літ.) (7.5г, 0.046моль), ціаноцтової кислоти (19.55г, 0.23моль) і ацетату амонію (7.08г, 0.092моль) у ксилолі кип'ятили протягом 16-18 годин в апараті Діна-Старка. Ксилол видаляли при зниженому тиску. Чорно-коричневий залишок помістили в етилацетат, промивали водою й концентрували. Після очищення на силікагелі отримували (7-метокси-1-бензофуран-3-іл)ацетонітрил (30%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 3.72 (с, 2H), 4.023 (с, 3H), 6.887 (д, 1H), 7.271-7.152 (м, 3H), 7.679 (с, 1H).

Стадія 2: 2-(7-метокси-1-бензофуран-3-іл)етанамін гідрохлорид

До суспензії алюмінійгідриду літію (580мг, 0.01моль) у сухому ефірі, додали по краплях при 0°C розчин (7-метокси-1-бензофуран-3-іл)ацетонітрилу (зі Стадії 1) (750мг, 0.004моль), і суміш перемішували протягом півгодини. Додали мінімум води й надлишок хлороформу й перемішували протягом ночі. Шар хлороформу осушили над безводним сульфатом натрію й концентрували. Залишок розчинили в сухому ефірі й отримували гідрохлорид (92%) при додаванні етилацетату, насиченого HCl.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 2.968 (т, 2H, J=7.35Гц), 3.087 (т, 2H, J=7.05Гц), 3.926 (с, 3H), 7.276-7.182 (м, 2H), 8.082 (ушир, с, 2H, обмін з D_2O).

Стадія 3: Етил-2-(7-метокси-1-бензофуран-3-іл)етилкарбамат

До суспензії 2-(7-метокси-1-бензофуран-3-іл)етанамін гідрохлориду (зі Стадії 2) (0.432г 1.9ммоль) у сухому ТГФ, додали триетиламін (0.769г 7.6ммоль), а потім додали етилхлороформат (0.265г 2.4ммоль) і перемішували протягом 18 годин. До суміші додали воду й екстрагували етилацетатом. Органічний шар концентрували й очищали на колонці із силікагелем, отримуючи етил-2-(7-метокси-1-бензофуран-3-іл)етилкарбамат (82%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.23 (т, 3H, J=6.9Гц), 2.890 (т, 2H, J=6.9Гц), 3.510 (кв, 2H, J=6.5Гц), 4.014 (с, 3H), 4.118 (кв, 2H, J=7.1Гц), 4.728 (ушир, с, 1H, обмін з D_2O), 6.823 (д, 1H, J=5.85Гц), 7.165-7.238 (м, 2H), 7.476 (с, 1H).

Стадія 4: етил-8-метокси-3,4-дигідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-2(1H)-карбоксилат

Розчин етил-2-(7-метокси-1-бензофуран-3-іл)етилкарбамату (зі Стадії 4) (0.649г 2.5ммоль), параформальдегіду (0.150г 5.0ммоль) і 4-толуолсульфонові кислоти (0.0475г 0.125ммоль) кип'ятили в апараті Діна-Старка протягом 2-3 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали воду, органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію й концентрували. Після очищення на силікагелі отримали етил-8-метокси-3,4-дигідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-2(1H)-карбоксилат (96%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.29 (т, 3H, J=7.2Гц), 2.73 (ушир, с, 2H), 3.80 (ушир, с, 2H), 4.01 (с, 3H), 4.19 (кв, 2H, J=7.2Гц), 4.65 (ушир, с, 2H), 6.79 (д, 1H, J=7.8Гц), 7.04 (д, 1H, J=7.5Гц), 7.162 (т, 1H, J=7.6Гц).

Стадія 6: Етил-5-форміл-8-метокси-3,4-дигідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-2(1H)-карбоксилат

До розчину етил-8-метокси-3,4-дигідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-2(1H)-карбоксилату (зі Стадії 5) (0.264г 0.96ммоль) у дихлорметані при -10°C додали хлорид олова(IV) (0.424г 1.6ммоль) і 1,1-дихлорметилметиловий ефір (0.1655г 1.4ммоль). Реакційну масу розбавили дихлорметаном, додали до неї воду, і після розділення шарів органічний шар ретельно промивали водою. Потім його концентрували й очищали,

отримуючи етил-5-форміл-8-метокси-3,4-дигідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-2(1H)-карбоксилат (97%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.34 (м, 3H), 3.15 (т, 2H, J=5.7Гц), 3.78 (ушир, с, 2H), 4.09 (с, 3H), 4.21 (м, 2H), 4.70 (ушир. с., 2H), 6.89 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.72 (д, 1H, J=8.1), 10.04 (с, 1H).

Стадія 7: 2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбонова кислота

Етил-5-форміл-8-метокси-3,4-дигідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-2(1H)-карбоксилат (зі Стадії 6) (0.310г 1.02ммоль) поміщали в суміш води з ацетоном. До цієї суміші додали сульфамінову кислоту (0.148г 1.53ммоль) і хлорит натрію (0.157г, 1.73ммоль) і перемішували протягом півгодини. Після видалення ацетону під зменшеним тиском і розведенням водою отримали 2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (41%), що відфільтрували, промили водою й сушили.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1.22 (т, 3H, J=7.05Гц), 2.94 (ушир, с, 2H), 3.65 (т, 2H, J=5.4Гц), 3.984 (с, 3H), 4.31 (кв, 2H, J=7.1), 4.62 (ушир, с, 2H), 7.00 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.81 (д, 1H, J=8.4Гц), 12.7-12.8 (ушир. с., 1H, обмін з D₂O).

Стадія 8: 4-нітрофеніл-2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксилат

Розчин 2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбонової кислоти (зі Стадії 7) (0.352г 1.1ммоль), 4-нітрофенолу (0.229г 1.65ммоль), EDCI (0.253г 1.32ммоль) і 4-(N,N-диметил)амінопіридину (0.027г 0.22ммоль) у тетрагідрофурані перемішували протягом ночі. До реакційної маси додали воду, екстрагували етилацетатом, і після осушення над безводним сульфатом натрію органічний шар концентрували. Тверду речовину піддали хроматографії на силікагелі, отримавши 4-нітрофеніл-2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксилат.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1.288 (т, 3H, J=7.2Гц), 3.086 (ушир, с, 2H), 3.729 (ушир. с, 2H), 4.114 (с, 3H), 4.194 (кв, 2H, J=7.1Гц), 4.710 (ушир. с, 2H), 6.896 (дд, 2H), 8.154 (дд, 2H).

Стадія 9: N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

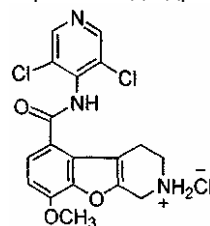
До розчину 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (0.125г, 0.765ммоль) у сухому ДМФА додали при 0°C гідрид натрію (0.0162г, 0.675ммоль), а потім додали 4-нітрофеніл-2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксилат (0.197г 0.45ммоль). До реакційної маси додали воду. Тверду речовину відфільтрували й очищали на колонці із силікагелем, елюючи CHCl₃: EtOAc; отримали N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1.20 (т, 3H, J=6.9Гц), 2.74 (ушир, с, 2H), 3.64 (т, 2H), 4.01 (с, 3H), 4.095 (кв, 2H, J=7.1Гц), 4.63 (ушир, с, 2H), 7.08 (д, 1H, J=8.1Гц), 7.73 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.758 (с, 2H), 10.639 (с, 1H).

ІЧ (KBr) (см⁻¹): 3344, 3019, 2980, 1696, 1665, 1484, 1261, 1223.

Приклад 20

N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід гідрохлорид



Стадія 1: 2-(трет-бутоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбонова кислота

2-(етоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (1.99г, 0.0063ммоль) (зі Стадії 7 Приклада 19) помістили в 3N розчин гідроксиду калію (1.77г, 0.0315ммоль) і кип'ятили протягом 2 годин. Після екстракції етилацетатом до суміші додали ди-трет-бутилдикарбонат (2.75г, 0.0126ммоль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагували ефіром і підкислили персульфатом калію. Тверду речовину, 2-(трет-бутоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбонову кислоту (69%) відфільтрували, промивали водою й сушили у вакуумі.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 1.4 (с, 9H), 2.926 (ушир, с, 2H), 3.595 (т, 2H, J=5.4Гц), 3.985 (с, 3H), 4.576 (с, 2H), 6.998 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.815 (д, 1H, J=8.4Гц) 12.7 (ушир, с, 1H, обмін з D₂O).

Стадія 2: 4-нітрофеніл-2-(трет-бутилоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксилат

Ця сполука була отримана з 2-(трет-бутоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбонової кислоти (зі Стадії 1) за методикою, описаною на стадії 8 Приклада 19.

Стадія 3: N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-(трет-бутилоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід

Ця сполука була отримана з 4-нітрофеніл-2-(трет-бутилоксикарбоніл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксилату (зі стадії 2) за методикою, описаною на стадії 9 Приклада 19.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 1.425 (с, 9H), 2.722 (с, 2H), 3.584 (т, 2H, J=4.8Гц), 4.01 (с, 3H), 4.588 (с, 2H), 7.082 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.734 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.759 (с, 2H), 10.639 (с, 1H, обмін з D₂O).

Стадія 4: N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід гідрохлорид

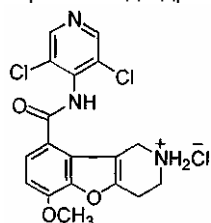
N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід (зі Стадії 3) (645мг, 0.0013моль) був поміщений у сухий етилацетат, і до суміші при 0°C додали етилацетат, насичений HCl. Потім суміш перемішували протягом години. Етилацетат видалили під зменшеним тиском, і до суміші додали сухий ефір. Твердий N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[2,3-с]піридин-5-карбоксамід гідрохлорид (XIII) відфільтрували, промили сухим ефіром і сушили.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 3.040 (т, 2H, J=5.4Гц), 3.443 (т, 2H, J=5.7Гц), 3.984 (с, 3H), 4.393 (с, 2H), 7.005(д, 1H, J=8.1Гц), 7.77 (д, 1H, J=8.1Гц), 8.569 (с, 2H).

IR (KBr; см⁻¹) 3422, 3233, 2722, 1674, 1493, 1289, 1272, 1009.

Приклад 21

N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід гідрохлорид



Стадія 1: 6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбонова кислота

2-етоксикарбоніл-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбонову кислоту (зі Стадії 9 Приклада 9) (1.8г, 6.10ммоль) розчинили в метанолі (10мл). До цього розчину додали КОН (6.8г, 122.03ммоль), розчинений в 10мл води, і реакційну суміш кип'ятили протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, і залишок розбавляли водою (25мл) і нейтралізували насиченим розчином хлориду амонію (15мл). Отриманий осад відфільтрували й сушили у вакуумі. Вихід = 1.6г (блідо-жовта тверда речовина).

Стадія 2: 2-(трет-бутоксикарбоніл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбонова кислота

6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбонову кислоту (зі Стадії 1) (1.6г, 8.09ммоль) розчинили в 1M NaOH (25мл). До цього розчину додали ди-трет-бутилдикарбонат (2.64г, 12.14ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагували ефіром, і водний шар підкислили гідросульфатом калію. Отриманий осад відфільтрували й сушили у вакуумі. Вихід = 1.6г (блідо-жовта тверда речовина).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1.42 (с, 9H), 2.81 (ушир, с, 2H), 3.7 (т, 2H), 3.95 (с, 3H), 4.74 (ушир, с, 2H), 6.9 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.75 (д, 1H, J=8.4Гц).

Стадія 3: 4-нітрофеніл-2-(трет-бутилоксикарбоніл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат

Ця сполука була отримана з 2-(трет-бутоксикарбоніл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбонової кислоти (зі Стадії 2) за методикою, описаною на стадії 8 Приклада 19.

Стадія 4: N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-(трет-бутилоксикарбоніл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід

Ця сполука була отримана з 4-нітрофеніл-2-(трет-бутилоксикарбоніл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксилату (зі Стадії 3) за методикою, описаною на стадії 9 Приклада 19.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆): δ 1.39 (с, 9H), 2.84 (ушир, с, 2H), 3.71 (ушир, с, 2H), 4.01 (с, 3H), 4.52 (ушир, с, 2H), 7.08 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.76 (д, 1H, J=8.1Гц), 8.77 (с, 2H), 10.67 (с, 1H, обмін з D₂O).

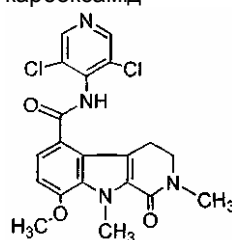
Стадія 5: N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід гідрохлорид

До суспензії N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2-(трет-бутилоксикарбоніл)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро[1]бензофуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксаміду (зі Стадії 4) (600мг) у сухому діетиловому ефірі (10мл) додали етилацетат, насичений HCl (4мл), і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, і отриманий залишок перемішували в сухому діетиловому ефірі й відфільтрували. Отриману тверду речовину очищали додатково кип'ятінням в ізопропанолі протягом ночі. Вихід = 400мг.

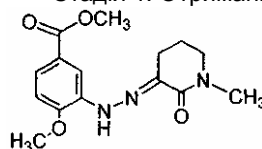
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ: 3.11 (ушир, с, 2H), 3.5 (ушир, с, 2H), 4.03 (с, 3H), 4.29 (ушир, с, 2H), 7.16 (д, 1H, J=8.7Гц), 7.90 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.78 (с, 2H), 9.29 (ушир, с, 2H, обмін з D₂O), 10.78 (с, 1H, обмін з D₂O).

Приклад 22

N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2,9-диметил-8-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксамід



Стадія 1: Отримання гідразону



Суспензію 3-карбетокси-2-піперидону (комерційно доступний) (4.275г, 25ммоль) в NaOH (водн.) (1.4г, 25ммоль, 0.5N) витримували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім суміш підкислили 6N HCl і додали при перемішуванні при 0°C до свіжоприготовленого розчину заміщеного хлориду бензолдіазонію. (Останній був отриманий звичайним способом з метил-4-метокси-3-амінобензоату (4.52г, 25ммоль) в HCl (125ммоль, 2.7N) і

NaNO₂ (1.76г, 25.5ммоль) у воді). Реакційну суміш доводили до pH3.5 додаванням NaOAc (розчин у воді) і потім перемішували при 0-10°C протягом 5 годин, отримуючи осад. Цей осад потім відфільтрували й використали далі без очищення.

Стадія 2: метил-8-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксилат

Розчин гідразону (зі Стадії 1) (11.0г неочищеного) у підкисленому етанолі нагрівали до кипіння протягом 18 годин. Потім розчинник видаляли під зменшеним тиском, і залишок очищали колоночною хроматографією, отримуючи чистий тетрагідрокарболін з виходом від 30 до 40%.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 3.15 (2H, т, J=6.6Гц); 3.43 (2H, м); 3.83 (3H, с), 3.96 (3H, с); 6.84 (1H, д, J=8.4Гц); 7.70(1H, д, J=8.1Гц); 7.70(1H, ушир.); 11.90 (1H, ушир.).

Стадія 3: метил-8-метокси-9-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксилат

Суспензію метил-8-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксилату (зі Стадії 2) (1.32г, 4.81ммоль), йодметану (0.821г 57.8ммоль) і K₂CO₃ (1.77г, 12.83ммоль) у ДМФА перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім додали мінімальну кількість води, і сполуку екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили безводним NaSO₄ і концентрували під зменшеним тиском, отримуючи неочищений продукт, що після очищення колоночною хроматографією приводив до утворення цільового N-метильного похідного з виходом 77%.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 3.30 (2H, т, J=6.9Гц); 3.55 (2H, м); 3.91 (3H, с); 3.98 (3H, с); 4.44 (3H, с); 5.72 (1H, ушир.); 6.67 (1H, д, J=8.1Гц); 7.74 (1H, д, J=8.4Гц).

Стадія 4: метил-8-метокси-2,9-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксилат

До розчину метил-8-метокси-9-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксилату (зі Стадії 3) (0.1г, 0.347ммоль) і йодметану (0.069г 0.486ммоль) у сухому ДМФА, додали однією порцією при 0°C Na (0.01г, 0.416ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі, додали воду й екстрагували сполуку етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували під зменшеним тиском, отримуючи цільове диметильне похідне з кількісним виходом.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 3.14 (3H, с); 3.31 (2H, т, J=6.9Гц); 3.58 (2H, т, J=6.9Гц); 3.90 (3H, с); 3.98 (3H, с); 4.45 (3H, с); 6.66 (1H, д, J=8.4Гц); 7.74 (1H, д, J=8.4Гц).

Стадія 5: 8-метокси-2,9-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбонова кислота

Суспензію складного ефіру (зі Стадії 4) (1ммоль) у такому спирті, як метанол, обробляли КОН (водн.) (3ммоль) при кімнатній температурі протягом 1-3 діб. Отриманий прозорий розчин підкислили й відфільтрували, отримавши цільову кислоту з виходом 70%.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 3.00 (3H, с); 3.19 (2H, т, J=6.9Гц); 3.57 (2H, т, J=6.9Гц); 3.98 (3H, с); 4.47 (3H, с); 6.82 (1H, д, J=8.4Гц); 7.66 (1H, д, J=8.4Гц).

Стадія 6: п-нітрофеніл-8-метокси-2,9-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксилат

Розчин 8-метокси-2,9-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбонової кислоти (зі Стадії 5) (1ммоль), п-нітрофенолу (1.5ммоль), EDCI (1.5ммоль) і ДМАП (0.1ммоль) у сухому ТГФ перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім додали мінімальну кількість води, і п-нітрофеноловий ефір що випав відфільтрували, промивали водою й сушили (50-60%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 3.00 (3H, с); 3.17 (2H, т, J=6.9Гц); 3.55 (2H, т, J=6.9Гц); 4.03 (3H, с); 4.38 (3H, с); 6.92 (1H, д, J=8.4Гц); 7.64 (2H, д, J=9.0Гц); 8.10 (1H, д, J=8.4Гц); 8.36 (2H, д, J=9.3Гц).

Стадія 7: N-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-2,9-диметил-8-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-β-карболін-5-карбоксамід

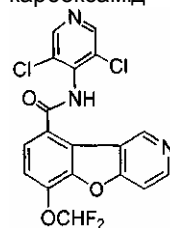
До розчину п-нітрофенолового ефіру (зі Стадії 6) (1ммоль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (1.2ммоль), додали однією порцією Na (1.2ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, потім підкислили декількома краплями 6N HCl. Цільовий амід, що випав, відфільтрували й сушили (80-90%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 2.96 (2H, т, J=6.9Гц); 2.99 (3H, с); 3.98 (3H, с); 4.36 (3H, с); 6.92 (1H, д, J=8.4Гц); 7.53 (1H, д, J=8.1Гц); 8.75 (2H, с); 10.60 (1H, с).

Т. пл.: вище 250°C.

ІЧ (Чистий) (см⁻¹): 3020, 1642, 1215, 771см⁻¹.

Приклад 23 N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід



Стадія 1: 1-метокси-2-(2-пропенілокси)бензол

До добре перемішаного розчину гваяколу (100.0г 0.805ммоль) і пропаргілброміду (135г 0.966ммоль) у ДМФА (600мл) додали безводний K₂CO₃ (222.0г, 1.61ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3-4 годин. Потім суміш відфільтрували для видалення неорганічного матеріалу. Фільтрат концентрували у вакуумі й розбавляли водою (2.5л). Потім суміш екстрагували етилацетатом (3×1.0л). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×1.0л) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника у вакуумі отримали продукт (118.0г) у вигляді коричневого масла.

ІЧ (KBr): 2949, 1728, 1619, 1589, 1426, 1291, 1107, 1001, 957, 825, 758см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMCO): 2.49 (с, 1H), 3.86 (с, 3H), 4.76 (с, 2H), 6.95 (г, 4H).

Стадія 2: 7-метокси-2-метилбензо[б]фуран

До добре перемішаного розчину 1-метокси-2-(2-пропенілокси) бензолу (118.0г, 0.728ммоль) в N,N-диетиланіліні (1.0л) додали фторид цезію (134г, 0.874ммоль), і суміш нагрівали до 215-220°C протягом 4-5 годин. Реакційну суміш остиудили до кімнатної температури й додали 10% водний розчин HCl (3.0л), а потім додали етилацетат (2.0л).

Суміш відфільтрували через шар целіту. Органічний шар відокремлювали, промивали водою (2×1.0л) і сушили над безводним сульфатом натрію. При відгоні розчинника у вакуумі отримали неочищений продукт (72.0г) у вигляді темно-коричневого масла. Його потім очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний ефір:етилацетат (9:1); отримали продукт у вигляді блідо-жовтого масла (4.6г).

ІЧ (KBr): 2952, 1725, 1627, 1599, 1421, 1285, 1118, 1005, 951, 818, 748 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, $\text{Cl}_6\text{-DMCO}$): 2.47 (с, 3H), 4.00 (с, 3H), 6.36 (с, 1H), 7.06 (м, 3H).

Стадія 3: 7-метокси-2-метилбензо[*b*]фуран-4-карбоксальдегід

До добре перемішаного розчину 7-метокси-2-метилбензо[*b*]фурану (72г, 0.443моль) у ДХМ (1.5л) додали хлорид олова(II) (150.3г, 0.577моль), а потім при $-10 - 0^\circ\text{C}$ повільно додали 1,1-дихлорметилметиловий ефір (56.1г, 0.488моль) і перемішували протягом 1-2 годин. При сильному перемішуванні додали крижану воду (1.0л), органічний шар відокремили, промили водою (2×550мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника отримали неочищений продукт (68.0г). Неочищений продукт очищали колоночною хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний ефір:етилацетат (9:1); отримали продукт у вигляді блідо-жовтого масла (52г).

Т.пл.: 167-170 $^\circ\text{C}$.

ІЧ (KBr): 3017, 1741, 1677, 1595, 1512, 1399, 1242, 1175, 1098, 937, 755 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): δ 2.50 (с, 3H), 4.03 (с, 3H), 7.09 (д, 1H, $J=8.1\text{Гц}$), 7.12 (с, 1H), 7.81 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 10.00 (с, 1H).

Стадія 4: 7-гідрокси-2-метилбензо[*b*]фуран-4-карбальдегід

До свіжоприготовленого розчину 4-метилбензолтіолату натрію (отриманого з 42г 4-метилбензолтіолу й 14г гідроксиду натрію) у толуолі (700мл) додали при кип'ятінні 7-метокси-2-метилбензо[*b*]фуран-4-карбоксальдегід (50.0г). Потім повільно додали НМРА (62.0г), і реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 4-5 годин. Реакційну суміш потім довели до 50-60 $^\circ\text{C}$, додали воду (500мл) і розділили шари. Водний шар підкислили (pH4-5). Тверду речовину, що виділилася, відфільтрували, промивали водою (3×200мл) і сушили, отримуючи твердий блідо-жовтий продукт (44.0г).

^1H ЯМР (300МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): δ 2.50 (с, 3H), 7.11 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.13 (с, 1H), 7.69 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 9.99 (с, 1H), 10.98 (ушир, с, 1H).

Стадія 5: 7-циклопентилокси-2-метилбензо[*b*]фуран-4-карбоксальдегід

До добре перемішаної суспензії 7-гідрокси-2-метилбензо[*b*]фуран-4-карбальдегіду (39.0г, 0.221моль) у ДМФА (200мл) додали порошкоподібний карбонат калію (76.0г, 0.555моль) і циклопентилбромід (43.0г, 0.287моль) і перемішували при 70-75 $^\circ\text{C}$ протягом 4-5 годин. Реакційну суміш потім остудили до кімнатної температури, і до суміші додали воду (1.5л). Органічний матеріал, що виді-

лився, екстрагували етилацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×500мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника у вакуумі отримали продукт (55.0г) у вигляді світло-коричневого в'язкого масла.

ІЧ (KBr): 3432, 1710, 1639, 1501, 1429, 1278, 1122, 1093, 943, 770 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): δ 1.6-2.02 (м, 8H), 2.50 (с, 3H), 5.13 (м, 1H), 7.03 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.11 (с, 1H), 7.75 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 9.99 (с, 1H).

Стадія 6: 7-циклопентилокси-2-метилбензо[*b*]фуран-4-карбонова кислота

До добре перемішаного розчину 7-циклопентилокси-2-метилбензо[*b*]фуран-4-карбоксальдегіду (55.0г, 0.225моль) і сульфамінової кислоти (76.0г, 0.787моль) в ацетоні (600мл) при 0-5 $^\circ\text{C}$ додали розчин хлориту натрію (51.0г, 0.562моль) у воді (150мл) і перемішували протягом 5-6 годин. До реакційної суміші додали крижану воду (1.0л); тверду речовину, що виділилася, відфільтрували й очищали кислотно-основним способом, отримуючи 40.0г чистого продукту.

ІЧ (KBr): 3300, 1642, 1511, 1423, 1267, 1131, 1009, 958, 770 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): δ 1.6-2.1 (м, 8H), 2.47 (с, 3H), 5.07 (м, 1H), 6.89 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 6.95 (с, 1H), 7.74 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 12.6 (ушир, с, 1H).

Стадія 7: метил-7-циклопентилокси-2-метилбензо[*b*]фуран-4-карбоксилат

До суспензії 7-циклопентилокси-2-метилбензо[*b*]фуран-4-карбонової кислоти (40.0г, 0.153моль) і карбонату калію (42.0г, 0.184моль) в ацетоні (400мл) додали диметилсульфат (24.0г, 0.307моль) і кип'ятили протягом 4-5 годин. Ацетон (305мл) видалили, і реакційну суміш остудили до 5 $^\circ\text{C}$, додали крижану воду (500мл) і тверду речовину, що виділилася, відфільтрували, промивали водою (2×100мл) і сушили, отримуючи білувату тверду речовину (43.0г).

ІЧ (KBr): 3434, 1715, 1632, 1409, 1445, 1267, 1102, 1001, 938, 770 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$): δ 1.6-2.1 (м, 8H), 2.43 (с, 3H), 3.43 (с, 3H), 5.14 (м, 1H), 7.32 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 8.03 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.24 (с, 1H).

Стадія 8: метил-7-циклопентилокси-2-бромметилбензо[*b*]фуран-4-карбоксилат

До добре перемішаного киплячого розчину AIBN (500мг) і N-бромсукциніміду (30.5г, 0.171моль) у чотирихлористому вуглеці (500мл) додали метил-7-циклопентилокси-2-метилбензо[*b*]фуран-4-карбоксилат (43.0г, 0.151моль) і кип'ятили протягом 2-3 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури й профільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі, отримуючи продукт (3.1г) у вигляді коричневого масла. Отриманий продукт (50.0г) застосовували в наступних Стадіях без подальшого очищення.

Стадія 9: метил-2-форміл-7-циклопентилоксибензо[*b*]фуран-4-карбоксилат

До добре перемішаного розчину метил-7-циклопентилокси-2-бромметилбензо[*b*]фуран-4-карбоксилату (50.0г, 0.140моль) у диметилсульфоксиді (250.0мл) додали при 105-110 $^\circ\text{C}$ порошкопо-

дібний карбонат натрію (22.0г, 0.21ммоль) і перемішували протягом 2-3 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, розбавляли водою (2.0л) і екстрагували етилацетатом (3×500мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×500мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника отримали неочищений продукт (51г) у вигляді в'язкого коричневого масла. Очищення колоночною хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю хлороформ:етилацетат (95:5) дозволило отримати 21г чистого продукту.

¹С (KBr): 3429, 1711, 1688, 1593, 1432, 1307, 1280, 1123, 1020, 973, 831, 737см⁻¹.

¹Н ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО) δ 1.6-2.1 (м, 8Н), 3.92 (с, 3Н), 5.14 (м, 1Н), 7.32 (д, 1Н, J=9.0Гц), 8.03 (д, 1Н, J=8.4Гц), 8.24 (с, 1Н), 9.94 (с, 1Н).

Стадія 10: (Z)-3-(7-циклопентилокси-4-метилоксикарбонілбензо[b]фуран-2-іл)-2-пропенова кислота

До добре перемішаного розчину метил-2-форміл-7-циклопентилоксибензо[b]фуран-4-карбоксилату (21.0г, 0.0868ммоль) у толуолі (250.0мл) додали малонову кислоту (13.5г, 0.1302ммоль) і піперидин (5.0мл). Реакційну суміш потім кип'ятили протягом 3-4 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури, підкислили 10% водним розчином НСІ й екстрагували етилацетатом (2×250мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×100мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. При видаленні розчинника у вакуумі отримали продукт (19г) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

¹С (KBr): 3435, 1716, 1630, 1509, 1404, 1335, 1289, 1215, 1145, 1031, 951, 757см⁻¹.

¹Н ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО): δ 1.6-2.1 (м, 8Н), 3.88 (с, 3Н), 5.13 (м, 1Н), 6.46 (д, 1Н, J=15.0Гц), 7.10 (д, 1Н, J=9.0Гц), 7.60 (д, 1Н, J=15Гц), 7.70 (с, 1Н), 7.86 (д, 1Н, J=9.0Гц).

Стадія 11: метил-2-[(Z)-2-азидокарбоніл]-1-етеніл]-7-метоксибензо[b]фуран-4-карбоксилат

До суспензії (Z)-3-(7-циклопентилокси-4-метилоксикарбонілбензо[b]фуран-2-іл)-2-пропенової кислоти (19.0г, 0.0575ммоль) і триетиламіну (1.0мл) в ацетоні (200мл) додали при -10°C розчин етилхлороформіату (6.9г, 0.0633ммоль) в ацетоні (15 0мл) і перемішували протягом 1-2 годин. Потім при -10°C додали розчин азиду натрію (11.0г, 0.172ммоль) у воді (30.0мл) і перемішували протягом 1-2 годин, додали крижану воду (1.0л), тверду речовину, що виділилася, відфільтрували, розчинили в ДХМ (200мл). Шар ДХМ сушили над безводним сульфатом натрію. Видалення розчинника у вакуумі дозволило отримати 21.0г продукту у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

¹С (KBr): 3315, 1718, 1638, 1512, 1414, 1333, 1282, 1208, 1134, 1029, 956, 758см⁻¹.

¹Н ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО): δ 1.6-2.1 (м, 8Н), 3.88 (с, 3Н), 5.14 (м, 1Н), 6.51 (д, 1Н, J=15.0Гц), 7.12 (д, 1Н, J=9.0Гц), 7.87 (м, 3Н).

Стадія 12: метил-1-гідрокси-6-циклопентилоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат

До добре перемішаного киплячого розчину три-н-бутиламіну (5.0мл, 25% мас.) у дифенілово-

му ефірі (50.0мл) додали розчин метил-2-[(Z)-2-азидокарбоніл]-1-етеніл]-7-метоксибензо[b]фуран-4-карбоксилату (21.0, 0.0642ммоль) у дифенілово-му ефірі (350.0мл) і кип'ятили протягом 3-3 годин. Надлишок дифенілового ефіру видаляли у вакуумі, і отриманий залишок обробляли петролейним ефіром (3×100мл), отримуючи інтермедіат-12 у вигляді твердої жовтої речовини (16.5г).

¹С (KBr): 3434, 1715, 1661, 1516, 1433, 1287, 1215, 1117, 1014, 755см⁻¹.

¹Н ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО): δ 1.6-2.1 (м, 8Н), 3.87 (с, 3Н), 5.16 (м, 1Н), 7.22 (д, 1Н, J=9.0Гц), 7.50 (д, 1Н, J=9.0Гц), 7.87 (д, 1Н, J=5.4Гц), 8.42 (д, 1Н, J=5.4Гц), 1.27 (ушир, с, 1Н).

Стадія 13: метил-1-хлор-6-гідроксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат

Розчин метил-1-гідрокси-6-циклопентилоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилату (16.0г) і оксихлориду фосфору (320мл) кип'ятили протягом 15-16 годин. Оксихлорид фосфору (300мл) видалили у вакуумі. При 60-70°C додали воду (20.0мл). Потім додали воду (200мл), отриману тверду речовину відфільтрували, промивали водою (2×100мл) і сушили, отримуючи 8.8г продукту у вигляді твердої жовтої речовини.

Т.пл. 195-197°C.

¹С (KBr): 1718, 1668, 1507, 1421, 1271, 1223, 1109, 1001, 756см⁻¹.

¹Н ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО): δ 3.92 (с, 3Н), 7.62 (т, 1Н, J=72.0Гц), 7.15 (д, 1Н, J=9.0Гц), 7.50 (д, 1Н, J=5.4Гц), 7.92 (д, 1Н, J=5.1Гц), 11.27 (ушир. с, 1Н).

Стадія 14: метил-1-хлор-6-дифторметилоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат

У суспензії метил-1-хлор-6-гідроксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилату (8.8г) і безводного карбонату калію в диметилформаміді протягом 2-3 годин при 70-80°C пропускали газ фреон. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту; отриманий фільтрат концентрували у високому вакуумі до чверті об'єму. Отриманий залишок розбавляли водою (100мл), отримуючи 8.0г продукту у вигляді твердої жовтої речовини.

т.пл. 210-213°C.

¹С (KBr): 1718, 1672, 1518, 1431, 1272, 1218, 1113, 1011, 755см⁻¹.

¹Н ЯМР (300МГц, d₆-ДМСО): δ 3.86 (с, 3Н), 7.62 (т, 1Н, J=72.0Гц), 7.15 (д, 1Н, J=9.0Гц), 7.50 (д, 1Н, J=5.4Гц), 7.92 (д, 1Н, J=5.1Гц).

Стадія 15: метил-6-дифторметилоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат

Суміш метил-1-хлор-6-дифторметилоксибензо[4,5]фууро[3,2-с]піридин-9-карбоксилату (8.0г), гідроксиду амонію (2.0мл) і 10% Pd/C (4.0г) у суміші метанолу (100мл) і диметилформаміді (5.0мл) гідрували в апараті Парра при тиску водню, рівному 2.72-3.06атм. (40-45psi), протягом 5-6 годин. Каталізатор відфільтрували, і отриманий залишок розбавляли водою. Отрима-

ний твердий продукт відфільтрували й сушили. Вихід =6.5г.

ІЧ (KBr): 3433, 2075, 1720, 1634, 1288, 1219, 1115, 1017, 771 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО): δ 4.04 (с, 3H), 7.62 (т, 1H, $J=72.0\text{Гц}$), 7.61 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 7.97 (д, 1H, $J=5.4\text{Гц}$), 8.13 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.78 (д, 1H, $J=5.4\text{Гц}$), 9.93 (с, 1H).

Стадія 16: 6-мифторметилоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбонова кислота

Розчин ляетил-6-дифторметилоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксилату (6.5г, 0.0221моль), гідроксиду натрію (4.0г, 0.110моль) і води (10.0мл) у метанолі (60.0мл) кип'ятили протягом 1-1.5 години. Метанол видаляли під зменшеним тиском. Отриманий залишок розбавляли водою (50.0мл) і підкисляли оцтовою кислотою. Тверду речовину, що виділилася, відфільтрували, промили водою (2 \times 100мл) і сушили, отримуючи 5.5г продукту у вигляді білуватої твердої речовини.

ІЧ (KBr): 3433, 2075, 1559, 1634, 1289, 1215, 1145, 1031, 757 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО): δ 7.58 (т, 1H, $J=72.0\text{Гц}$), 7.60 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 7.94 (д, 1H, $J=5.4\text{Гц}$), 8.11 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.76 (д, 1H, $J=5.4\text{Гц}$), 10.02 (с, 1H).

Стадія 17: 4-нітрофеніл-6-дифторметилоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксилат

Суміш 6-дифторметилоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбонової кислоти (5.5г, 0.0197моль), п-нітрофенолу (4.1г, 0.0295моль), EDCI (5.7г, 0.295моль), 4,4-диметиламінопіридину (250мг, 0.00197моль) у ДМФА (603.0мл) нагрівали до 70-75 $^{\circ}\text{C}$ протягом 4-5 годин. Залишок, отриманий після видалення розчинника у вакуумі, обробляли водою (50.0мл), отримуючи інтермедіат-18 (6.0мг) у вигляді твердої жовтої речовини.

Т.пл.: >250 $^{\circ}\text{C}$.

ІЧ (cm^{-1}): 3430, 2082, 1640, 1534, 1351, 1276, 1223, 1109, 1009, 778 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО): δ 7.51 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 7.76 (д, 2H, $J=8.4\text{Гц}$), 7.80 (т, 1H, $J=72.0\text{Гц}$), 7.92 (д, 1H, $J=5.7\text{Гц}$), 8.41 (м, 3H), 8.73 (д, 1H, $J=5.4\text{Гц}$), 9.87 (с, 1H).

Стадія 18: N9-(3,6-дихлор-4-піридил)-6-дифторметоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксамід

До добре перемішаного розчину 4-нітрофеніл-6-дифторметилоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксилату (6.0мг, 0.015моль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (4.9мг, 0.030моль) у ДМФА (50.0мл) додали при -5 $^{\circ}\text{C}$ гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) (900мг, 0.0225моль) і перемішували протягом 30-40 хвилин. Надлишок ДМФА видалили під зменшеним тиском, отриманий залишок розбавляли водою (500мл) і підкислили до pH5-6 оцтовою кислотою. Отриману тверду речовину відфільтрували, промили водою й сушили, отримуючи неочищений продукт (5.6г). Очищення на колонці із силікагелем й елююванням сумішшю 25% метанолу в хлоро-

формі дозволило отримати 2.7г продукт у вигляді білуватої твердої речовини.

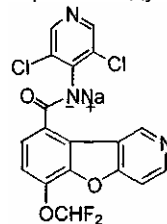
Т. пл.: >250 $^{\circ}\text{C}$.

ІЧ (Чистий): 3199, 1662, 1556, 1496, 1387, 1281, 1198, 1159, 1049, 999, 813, 778 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО): δ 7.61 (т, 1H), 7.73 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 7.95 (д, 1H, $J=5.4\text{Гц}$), 8.08 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.75 (д, 1H, $J=5.4\text{Гц}$), 8.84 (с, 2H), 9.63 (с, 1H), 11.17 (с, 1H).

Приклад 24

Натрієва сіль N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксаміду



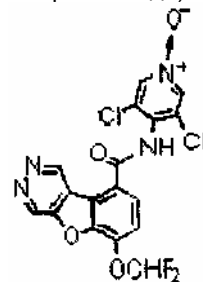
До добре перемішуваної суспензії N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметоксибензо[4,5]фуоро[3,2-с]піридин-9-карбоксаміду (500мг, 1.178ммоль) у сухому ТГФ (10.0мл) додали при 5-10 $^{\circ}\text{C}$ гідрид натрію (60% дисперсія в маслі) (45мг, 1.119ммоль) і перемішували протягом 30 хвилин. ТГФ видаляли під зменшеним тиском. Отриману тверду речовину промивали н-пентаном (2 \times 5мл) і сушили під зменшеним тиском (520мг). Т. пл.: >250 $^{\circ}\text{C}$.

ІЧ (Чистий): 3394, 1638, 1572, 1535, 1445, 1389, 1270, 1132, 992, 789 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, d_6 -ДМСО): δ 7.45 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 7.47 (т, 1H), 7.82 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.13 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.64 (д, 1H, $J=5.4\text{Гц}$), 10.27 (с, 1H).

Приклад 25

3,5-дихлор-4-(6-дифторметоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-іл)карбоксамід-1-піридиніумлат



Стадія 1: 4-аміно-3,5-дихлорпіридин-N-оксид:

До розчину 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (5.0г, 0.0306моль) у хлороформі (100мл) додали 20% розчин пероксиоцтової кислоти (200мл, 0.597моль) (20% розчин пероксиоцтової кислоти був отриманий відповідно до посібника Practical Organic Chemistry, Vogel, том.V, стор.458). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, остидили до 5-10 $^{\circ}\text{C}$, і реакцію зупинили додаванням сульфату натрію до зникнення реакції при пробі на йод. Хлороформ й оцтову кислоту видаляли під зменшеним тиском. Отриманий залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 5%

метанолу в хлороформі, отримуючи продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід: 1.7г.

Стадія 2: 3,5-дихлор-4-(6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-ілкарбоксамідо)-1-піридиніумолат:

До добре перемішуваної суспензії 4-нітрофеніл-6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилату (100мг, 0.2481ммоль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридин-N-оксиду (39мг, 0.2233ммоль) у ДМФА (5.0мл) додали при 5-10°C Na (60%) (4×5мг, 0.4962ммоль). Потім реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури протягом 2.0 годин. Потім реакційну суміш розбавляли водою (25мл) і підкисляли оцтовою кислотою. Тверду речовину, що виділилася, екстрагували етилацетатом (3×10мл). Об'єднані органічні шари промивали водою й сушили над безводним сульфатом натрію. Залишок, отриманий після видалення розчинника, очищали колоночною хроматографією на силікагелі, елюючи 8% метанолом у хлороформі; отримали продукт у вигляді білуватої твердої речовини. Вихід: 40мг.

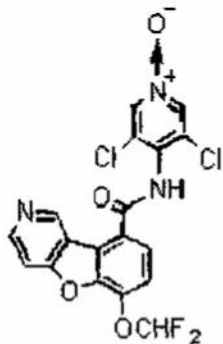
Т.пл.: >250°C.

ІЧ (KBr): 3233, 3065, 1659, 1633, 1602, 1484, 1428, 1343, 1241, 1194, 982, 855, 810 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6): δ 7.41 (т, 1H, J=7.2Гц), 7.65 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.90 (д, 1H, J=8.4), 8.23 (д, 1H, J=8.7Гц), 8.82 (с, 2H), 10.08 (с, 1H), 10.17 (с, 1H), 11.09 (с, 1H).

Приклад 26

3,5-дихлор-4-(6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[3,2-c]піридин-9-ілкарбоксамідо)-1-піридиніумолат



До добре перемішуваної суспензії 4-нітрофеніл-6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридин-9-карбоксилату (330мг, 0.8243ммоль), 4-аміно-3,5-дихлорпіридин-N-оксиду (140мг, 0.7831ммоль, зі стадії 1 Приклада 25) у ДМФА (5.0мл) додали при 5-10°C Na (60%) (6×11мг, 1.65ммоль). Реакційну суміш потім залишили нагріватися до кімнатної температури протягом 2.0 годин. Потім реакційну суміш розбавили водою (25мл) і підкислили оцтовою кислотою. Тверду речовину, що виділилася, екстрагували етилацетатом (4×15мл). Об'єднані органічні шари промивали водою й сушили над безводним сульфатом натрію. Залишок, отриманий після видалення розчинника, очищали колоночною хроматографією на силікагелі, елюючи 8% метанолом у хлороформі; отримали продукт у вигляді білуватої твердої речовини. Вихід: 180мг.

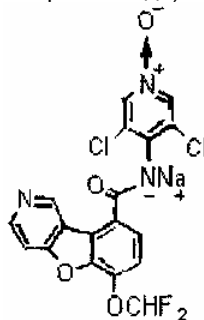
Т.пл.: >250°C.

ІЧ (KBr): 3436, 3233, 3034, 2923, 2358, 1660, 1599, 1555, 1495, 1289, 1129, 1082, 982, 855, 810 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6): δ 7.60 (т, 1H, J=7.2Гц), 7.72 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.96 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.06 (д, 1H, J=8.7Гц), 8.76 (д, 1H, J=5.7Гц), 8.80 (с, 2H), 9.63 (с, 1H), 10.97 (с, 1H).

Приклад 27

3,5-дихлор-4-(6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[3,2-c]піридин-9-ілкарбоксамідо)-1-піридиніумолат натрію



До добре перемішуваної суспензії 3,5-дихлор-4-(6-диформетоксибензо[4,5]фуоро[3,2-c]піридин-9-ілкарбоксамідо)-1-піридиніумолату (150мг, 0.3409ммоль) у ТГФ (5.0мл) додали при 5-10°C в атмосфері азоту 60% гідрід натрію (14.5мг, 0.3579ммоль). Реакційну суміш потім перемішували протягом 2.0 годин при кімнатній температурі до утворення прозорого розчину. Отриману після видалення розчинника тверду жовту речовину обробляли диетиловим ефіром, ефір декантували. Отриману тверду жовту речовину сушили у вакуумі. Вихід: 150 мг.

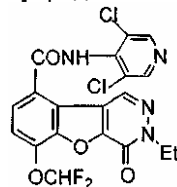
Т. пл.: >250°C

ІЧ (KBr): 3101, 2928, 1633, 1581, 1551, 1533, 1446, 1388, 1284, 1203, 1117, 1092, 1043, 994, 855, 810 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6): δ 7.42 (д, 1H, J=8.4Гц), 7.46 (т, 1H, J=7.2Гц), 7.82 (д, 1H, J=8.4), 8.14 (д, 1H, J=8.7Гц), 8.25 (с, 2H), 8.64 (д, 1H, J=5.7Гц), 10.30 (с, 1H).

Приклад 28

N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-диформетокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід



Стадія I: етил-6-диформетокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід

До розчину етил-6-диформетокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилату (зі Стадії 6 Приклада 4) (261мг, 0.803ммоль) в N,N-диметилформаміді додали при 20-30°C в атмосфері азоту гідрід натрію (33мг, 0.803ммоль). До реакційної суміші додали етилбромід (95.4мг, 0.88ммоль). Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш остудили до 0-10°C. До

реакційної суміші при 0-10°C додали по краплях воду (100мл) і підкислили розведеною соляною кислотою. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Осад очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю 10% етилацетату в хлороформі. Отримали білу тверду речовину (130мг).

Т. пл. 162-164°C.

ІЧ (KBr): 3081, 2962, 2852, 1741, 1615, 1562, 1454, 1386, 1283, 1162, 1140, 1090, 960, 885, 846, 764 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 1.38 (м, 6H), 4.30 (кв, 2H), 4.47 (кв, 2H), 7.63 (т, 1H, $J=72.3\text{Гц}$), 7.68 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.18 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 9.07 (с, 1H).

Стадія II: 6-дифторметокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбонова кислота.

Суміш етил-6-дифторметокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилату (зі Стадії I) (120мг, 0.34ммоль) і гідроксиду натрію (20мг, 0.51ммоль) у метанолі (20мл) нагрівали до кипіння. Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім до реакційної суміші додали воду (50мл) і підкислили розведеною HCl . Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Отримали 98мг білої твердої речовини.

Т. пл.: вище 235-237°C.

ІЧ (KBr): 2982, 2360, 1721, 1652, 1592, 1559, 1388, 1267, 1237, 1195, 1118, 1065, 964, 741, 705 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 1.35 (т, 3H), 4.30 (кв, 2H), 7.63 (т, 1H, $J=72.3\text{Гц}$), 7.68 (д, 1H, $J=9.0\text{Гц}$), 8.18 (д, 1H, $J=8.7\text{Гц}$), 9.18 (с, 1H).

Стадія III: 4-нітрофеніл-6-дифторметокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат

Суміш 6-дифторметокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбонової кислоти (зі Стадії II) (90мг, 0.276ммоль), триетиламіну (41мг, 0.415ммоль), п-нітрофенолу (43мг, 0.304ммоль) і EDCl (79мг, 0.415ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16-17 годин. Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім до реакційної суміші додали воду (50мл) і підкислили розведеною HCl . Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Отримали 87мг жовтуватої твердої речовини.

Т. пл.: 140-142°C.

ІЧ (KBr): 3115, 3081, 2962, 1741, 1668, 1589, 1518, 1499, 1346, 1333, 1266, 1205, 1108, 1051, 960, 858, 804, 745 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 1.32 (т, 3H), 4.30 (кв, 2H), 7.78 (м, 4H), 8.42 (д, 2H, $J=9.0\text{Гц}$), 8.49 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 9.00 (с, 1H).

Стадія IV: N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід

Суспензію 4-нітрофеніл-6-дифторметокси-3-етил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилату (зі Стадії III) (81мг, 0.18ммоль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (32мг, 0.19ммоль) у диметилформаміді (3мл) остиудили до -30 - 40°C в атмосфері азоту. Потім в атмосфері азоту при тій же температурі однією порцією додали гідрид натрію (15мг, 0.36ммоль). Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш остиудили до 0-10°C. До реакційної суміші по краплях при 0-10°C додали воду (100мл) і підкислили розведеною HCl . Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Тверду речовину очищали колоночною хроматографією, елюючи сумішшю 20% ацетону в хлороформі. Отримали 178мг чистого продукту у вигляді білуватої твердої речовини.

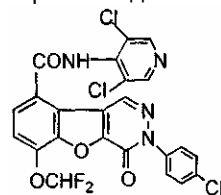
Т. пл.: вище 270°C.

ІЧ (KBr): 3117, 2930, 1678, 1600, 1494, 1407, 1262, 1125, 1080, 823 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 1.37 (т, 3H), 4.28 (кв, 2H), 7.63 (т, 1H, $J=72.6\text{Гц}$), 7.78 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.17 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 8.83 (с, 3H), 11.20 (с, 1H).

Приклад 29

N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-3-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід



Стадія I:

етил-3-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксамід

До розчину етил-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фууро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилату (зі Стадії 6 Приклада 4) (168мг, 0.4ммоль) в етанолі (20мл) додали при кімнатній температурі п-хлорфенілгідазин гідрохлорид (72мг, 0.4ммоль) і карбонат натрію (43мг, 0.4ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Етанол відігнали у вакуумі. Концентровану масу нагрівали до кипіння в оцтовій кислоті. За протіканням реакції стежили за допомогою ТСХ. По закінченню реакції додали воду, отриману тверду речовину відфільтрували й сушили з відсмоктуванням рідини. Тверду речовину сушили в сушильній шафі. Отримали білу тверду речовину (160мг).

Т. пл.: 182-184°C.

ІЧ (KBr): 3064, 2989, 1718, 1688, 1592, 1282, 1149, 1093, 1046, 823 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ 1.42 (т, 3H), 4.50 (кв, 2H), 7.72 (м, 6H), 8.23 (д, 1H, $J=8.4\text{Гц}$), 9.23 (с, 1H).

Стадія II: 3-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5] фууро[2,3-d]піридазин-9-карбонова кислота

Суміш етил-3-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилату (зі Стадії I) (160мг, 0.36ммоль) і гідроксиду натрію (24мг, 0.51ммоль) у метанолі (10мл) нагрівали до кипіння. За протіканням реакції стежили за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім до реакційної суміші додали воду (50мл) і підкислили розведеною НСІ. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Отримали 140мг жовтої твердої речовини.

Т. пл.: вище 250°C.

ІЧ (KBr): 3095, 2641, 1686, 1591, 1492, 1283, 1149, 1094, 969, 825см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 7.72 (м, 6H), 8.21 (д, 1H, J=8.4Гц), 9.23 (с, 1H).

Стадія III: 4-нітрофеніл-3-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат

Суміш 3-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-*d*]піридазин-9-карбонової кислоти (зі Стадії II) (140мг, 0.34ммоль), триетиламіну (38мг, 0.3774ммоль), п-нітрофенолу (52мг, 0.3774ммоль) і EDCI (97мг, 0.51ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16-17 годин. За протіканням реакції стежили за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім до реакційної суміші додали воду (50мл) і підкислили розведеною НСІ. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Отримали 130мг жовтуватої твердої речовини.

Т. пл.: 149-151°C

ІЧ (KBr): 3115, 2963, 1740, 1687, 1592, 1527, 1490, 1347, 1273, 1212, 1086, 961, 924, 826см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 7.75 (т, 1H, J=7.2Гц), 7.81 (д, 1H, J=6.9Гц), 7.89 (д, 1H, J=8.7Гц), 8.44 (д, 1H, J=6.9Гц), 8.54 (д, 1H, J=8.7Гц), 10.14 (с, 1H), 10.31 (с, 1H).

Стадія IV: N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-3-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксамід

Суспензію 4-нітрофеніл-3-(4-хлорфеніл)-6-дифторметокси-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилату (зі Стадії III) (130мг, 0.245ммоль) і 4-аміно-3,5-дихлорпіридину (44мг, 0.27ммоль) у диметилформаміді (3мл) остиудили до -30 - 40°C в атмосфері азоту. Потім при тій же температурі в атмосфері азоту однією порцією додали гідрід натрію (10мг, 0.49ммоль). Протікання реакції контролювали за допомогою ТСХ. По закінченню реакції реакційну суміш остиудили до 0-10°C. Потім до реакційної суміші при 0-10°C по краплях додали воду (100мл), і суміш підкислили розведеною НСІ. Отриманий осад відфільтрували й сушили в сушильній шафі. Тверду речовину очищали колоночною хроматографією, елюючи 20% ацетоном у хлороформі. Отримали 23мг чистого продукту у вигляді білуватої твердої речовини.

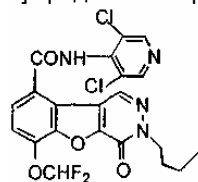
Т. пл.: вище 270°C.

ІЧ (KBr): 3204, 3111, 3032, 2972, 1699, 1657, 1599, 1554, 1491, 1282, 1213, 1084, 1057, 921, 835см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 7.65 (м, 5H), 7.83 (д, 1H, J=8.1Гц), 8.22 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.83 (с, 2H), 8.96 (с, 1H), 11.25 (с, 1H).

Приклад 30

N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметокси-3-бутил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат



Стадія I: етил-6-дифторметокси-3-бутил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат

Ця сполука була отримана за методикою, описаною для Стадії I Приклада 28, але замість етилброміда застосовували н-бутилбромід.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 0.92 (т, 3H), 1.38 (м, 5H), 1.77 (р, 2H), 4.27 (т, 2H), 4.48 (кв, 2H), 7.64 (т, 1H, J=72.3Гц), 7.68 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.18 (д, 1H, J=8.7Гц), 9.10 (с, 1H).

Стадія II: 6-дифторметокси-3-бутил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-*a*]піридазин-9-і карбонова кислота.

Ця сполука була отримана за методикою, описаною для Стадії II Приклада 28.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 0.92 (т, 3H), 1.33 (м, 2H), 1.77 (р, 2H), 4.27 (т, 2H), 7.62 (т, 1H, J=72.3Гц), 7.68 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.18 (д, 1H, J=8.7Гц), 9.16 (с, 1H).

Стадія III: 4-нітрофеніл-6-дифторметокси-3-бутил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]-фуоро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат

Ця сполука була отримана за методикою, описаною для Стадії III Приклада 28.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 0.90 (т, 3H), 1.33 (м, 2H), 1.75 (р, 2H), 4.26 (т, 2H), 7.77 (м, 4H), 8.42 (д, 2H, J=9.0Гц), 8.47 (д, 1H, J=8.4Гц), 8.98 (с, 1H).

Стадія IV: N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметокси-3-бутил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат

Ця сполука була отримана за методикою, описаною на Стадії IV Приклада 28.

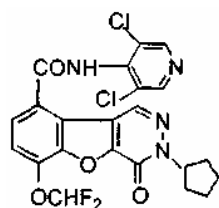
Т. пл.: 210-212°C.

ІЧ (KBr): 3434, 2929, 1694, 1660, 1494, 1282, 1209, 1124, 1094, 1060, 637, 615см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 0.90 (т, 3H), 1.33 (м, 2H), 1.75 (р, 2H), 4.25 (т, 2H), 7.63 (т, 1H, J=72.3Гц), 7.77 (д, 1H, J=8.1Гц), 8.18 (д, 1H, J=8.4Гц), 883 (с, 3H), 11.21 (с, 1H).

Приклад 31

N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметокси-3-циклопентил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-*d*]піридазин-9-карбоксилат



Стадія I: етил-6-дифторметокси-3-циклопентил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат

Ця сполука була отримана за методикою, описаною на Стадії I Приклада 28, але замість етилброміда застосовували циклопентилбромід.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 1.40 (т, 3H), 1.68 (ушир, м., 2H), 1.86 (ушир, м., 4H), 2.05 (ушир, м., 2H), 4.47 (кв, 2H), 5.49 (ушир, м., 1H), 7.63 (т, 1H, J=72.3Гц), 7.68 (д, 1H, J=8.1Гц), 8.18 (д, 1H, J=8.4Гц), 9.12 (с, 1H).

Стадія II: 6-дифторметокси-3-циклопентил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбонова кислота

Ця сполука була отримана за методикою, описаною на Стадії II Приклада 28.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 1.68 (ушир, м., 2H), 1.91 (ушир, м., 4H), 2.15 (ушир, м., 2H), 5.15 (ушир, м., 1H), 7.65 (м, 2H), 8.18 (д, 1H, J=8.7Гц), 9.59 (с, 1H).

Стадія III: 4-нітрофеніл-6-дифторметокси-3-циклопентил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат

Ця сполука була отримана за методикою, описаною на Стадії III Приклада 28.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 1.66 (ушир, м., 2H), 1.84 (ушир, м., 4H), 2.04 (ушир, м., 2H), 5.49 (ушир, м., 1H), 7.75 (м, 4H), 8.41 (д, 2H, J=9.3Гц), 8.48 (д, 1H, J=9.0Гц), 9.01 (с, 1H).

Стадія IV: N9-(3,5-дихлор-4-піридил)-6-дифторметокси-3-циклопентил-4-оксо-3,4-дигідробензо[4,5]фуоро[2,3-d]піридазин-9-карбоксилат

Ця сполука була отримана за методикою, описаною на Стадії IV Приклада 28.

Т. пл.: вище 250°C.

ІЧ (KBr): 3433, 2926, 2363, 2170, 1672, 1490, 1399, 1280, 1200, 1089, 892, 816, 771см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 1.65 (ушир, м., 2H), 1.84 (ушир, м., 4H), 2.05 (ушир, м., 2H), 5.49 (ушир, м., 1H), 7.62 (т, 1H, J=72.9Гц), 7.77 (д, 1H, J=8.7Гц), 8.16 (д, 1H, J=8.7Гц), 8.82 (с, 2H), 8.85 (с, 1H), 11.21 (с, 1H).

Дослідження in vitro

Інгібування Фосфодіестерази (PDE-4)

У цьому дослідженні фермент PDE-4 перетворює [³H] сАМР у відповідний [³H] 5-АМР у кількості, пропорційній кількості присутньої PDE-4. Потім [³H] 5-АМР кількісно перетворюється у вільний [³H] аденозин і фосфат під дією 5'-нуклеотидази зміїної отрути. Таким чином, кількість [³H] аденозину що виділилася пропорційна активності PDE-4.

Випробування проводили при 34°C відповідно до модифікованого способу Томпсона й Епплмана (Thompson and Appleman· Biochemistry; 1971; 10; 311-316) та Шварца і Пассона (Schwartz and Passoneau; Proc. Natl. Acad. Sci. U S.A. 1974; 71; 3844-3848); обидві публікації повністю включені в

дійсний опис шляхом посилання. Об'єм реакційної суміші становив 200мкл, у яких перебували: 12,5мМ Tris, 5мМ MgCl₂, 1мкМ сАМР (холодний) і [³H] сАМР (0,1мкКи), (Amersham). Щоб уникнути впливу на активність PDE-4, маткові розчини досліджуваних сполук були приготовлені в ДМСО в таких концентраціях, що зміст ДМСО у випробуваних зразках не перевищував 0,05% об'єму. Потім до реакційної суміші додавали зразки лікарських засобів (25мкл/пробірка). Випробування ініціювали, додаючи суміш фермент (75мкл), і потім суміш інкубували протягом 20 хвилин при 34°C. Реакцію зупиняли кип'ятінням пробірок протягом 2 хвилин при 100°C на водяній бані. Після охолодження протягом 5 хвилин у льоду й додавання в кожену реакційну суміш 50мкг 5'-нуклеотидази зміїної отрути *Crotalus atrox* (Sigma), знову проводили інкубацію протягом 20 хвилин при 34°C. Непореагувавший субстрат відокремлювали від [³H] аденозину додаванням Dowex AG 1-X8 (Biorad Lab) (400мкл), що попередньо був витриманий (1:1:1) у воді й етанолі. Потім реакційну суміш ретельно перемішали, помістили на 15 хвилин на лід, струшували й центрифугували при швидкості 14000об./хв. протягом 2 хвилин. Після центрифугування відбирали зразок супернатанту, додавали його в оптичні пластинки з 24 лунками, що містять сцинтилятор (1мл) і добре перемішували. Потім вимірювали радіоактивність зразків на пластинках за допомогою Top Counter, і оцінювали активність PDE-4. Фермент PDE-4 був присутній у кількостях, які викликали менше 30% загального гідролізу субстрату (умови лінійного аналізу).

Результати виражені у відсотках інгібування (IC₅₀) у нМ (наномоль) концентраціях. Значення IC₅₀ визначали з концентраційних кривих за допомогою нелінійного регресійного аналізу.

Приклад No.	IC ₅₀ (нМ)	Приклад No.	IC ₅₀ (нМ)
01	1,375	15	12,90% при 1мкММ
02	493,8	16	2275
03	0,73	17	33,67% при 1мкММ
04	3,41	18	4,08
05	4,15	19	7,53
06	34,27% при 1мкММ	20	17,45
07	416,2	21	20,45
08	31,75% при 1мкММ	22	34,54% при 1мкММ
09	1,75	23	0,25
10	27,74% при 1мкММ	24	0,02
11	177,3	25	3,99
12	48,79% при 1мкММ	26	2,69
13	20,99% при 1мкММ	27	2,42
14	3526		

Незважаючи на те, що даний винахід був описаний з посиланнями на конкретні приклади реалі-

зації, слід розуміти, що ці приклади реалізації наведені лише для ілюстрації принципів й областей застосування даного винаходу. Таким чином, слід розуміти, що в ілюстративних прикладах даного винаходу можуть бути зроблені різні модифікації й зміни, що не виходять за межі області, що захищає даний винахід і визначеної прикладеною Формулою винаходу.

Всі патенти, патентні заявки й непатентні публікації, цитовані в даному описі, включені в даний опис таким чином, якби для кожного індивідуального патенту, патентної заявки або публікації було зазначено, що цей патент, патентна заявка або публікація повністю включені в даний опис за посиланням.