

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201691136 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.10.31

(22) Дата подачи заявки
2014.12.30

(51) Int. Cl. C07D 235/06 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ НА ОСНОВЕ 1,2-НАФТОХИНОНА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 10-2013-0166585

(32) 2013.12.30

(33) KR

(86) PCT/KR2014/013040

(87) WO 2015/102371 2015.07.09

(71) Заявитель:

КейТи ЭНД Джи ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
КОРПОРЕЙШН (KR)

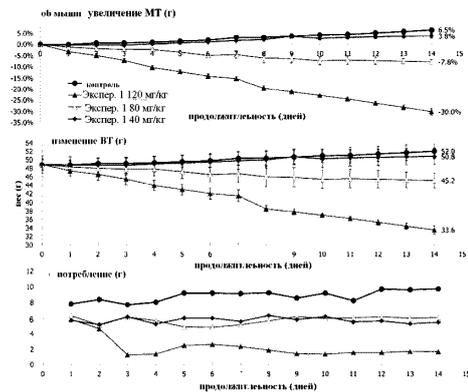
(72) Изобретатель:

Ли Вхее Сеонг, Ли Ми Дзунг, Ким Бо
Дзунг, Рох Тае Чеул, Ли Сеунг Хоон,
Ли Киу Дае, Ли Ю-Хуи, Квак Тае
Хван (KR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение раскрывает соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер, способ их получения и содержащую их фармацевтическую композицию, которая обладает эффектами лечения или предотвращения метаболических синдромов, где R₁-R₆, X₁-X₄ и n являются такими же, как определено в п.1.



A1

201691136

201691136

A1

ПРОИЗВОДНОЕ НА ОСНОВЕ 1,2-НАФТОХИНОНА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ НАСТОЯЩЕЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к производному на основе 1,2-нафтохинона, способу его получения и содержащей его композиции, которая обладает эффектами лечения и предотвращения при метаболических синдромах.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Метаболические синдромы представляют собой факторы риска, такие как гипертриглицеридемия, гипертензия, нарушение метаболизма глюкозы, нарушение свертывания крови и ожирение, и могут вызывать заболевания, такие как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, гиперхолестеринемия, рак, камни в желчном пузыре, артрит, артралгия, заболевания органов дыхания, апноэ во время сна, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, менструальная нерегулярность и подобные. Следовательно, метаболические синдромы представляют большую угрозу для современных людей. Согласно стандарту Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP), опубликованному в Америке, 2001, считают, что пациент страдает от метаболического синдрома, когда пациент обладает, по меньшей мере, одним из ① обхвата талии 40 дюймов (102 см) или более для мужчин, обхват талии 35 дюймов (88 см) или более для женщин, ② триглицериды 150 мг/дл или более, ③ HDL холестерин 40 мг/дл или меньше для мужчин и 50 мг/дл или меньше для женщин, ④ кровяное давление 130/85 мм рт.ст. или более, ⑤ глюкоза натощак 110 мг/дл. У азиатов, когда мужчина имеет обхват талии 90 см или более, и женщина имеет обхват талии 80 см или более, их считают страдающими от абдоминального ожирения. Когда данные стандарты применяли к корейцам, недавно сообщалось, что приблизительно 25% корейцев страдают от метаболических синдромов.

Хроническое и длительное потребление высококалорийной пищи считают основным фактором риска данных метаболических

синдромов. Метаболическая активность снижается в результате избыточного потребления калорий, отсутствия упражнений, продления жизни, старения и подобных, посредством этого вызывая ожирение, диабет и метаболические синдромы в результате избыточного потребления калорий.

В качестве способов лечения, осуществляют диетотерапию, лечебную гимнастику, терапию с контролированием поведения, лекарственную терапию и подобные. Однако, поскольку точные причины метаболических синдромов являются неизвестными, эффекты лечения в настоящее время являются незначительными, и симптомы просто облегчают или замедляют развитие заболевания. Обнаружен ряд терапевтических целей, но еще не сообщалось о превосходных терапевтических мишенях.

Между тем, поскольку NADH и NADPH учувствуют в процессе биосинтеза жиров, где соотношения $NAD^+/NADH$ и $NADP^+/NADPH$ снижаются и, таким образом, NADH и NADPH сохраняются *in vivo* или *in vitro*, и NADH и NADPH применяют в качестве основных субстратов, вызывающих образование активных форм кислорода (ROS), когда они присутствуют в избытке, ROS вызывает заболевания, такие как воспалительные заболевания. В силу вышеизложенного, если *in vivo* или *in vitro* окружающую среду можно изменять так, чтобы стабильно поддерживать состояние, в котором соотношения $NAD^+/NADH$ и $NADP^+/NADPH$ являются повышенными, можно активировать окисление жиров в результате NAD^+ и $NADP^+$ и последовательности энергопотребляющего метаболизма. Как результат, если можно активировать механизм действия, постоянно поддерживающий низкую концентрацию NAD(P)H, ряд заболеваний, включая ожирение, можно лечить запуском потребления избыточных калорий.

Для увеличения концентрации и доли $NAD(P)^+$, который представляет собой сигнальный мессенджер, известный как осуществляющий ряд функций, как описано выше, рассматривают способы ниже: во-первых, способ контролирования способа утилизации в качестве способа биосинтеза $NAD(P)^+$; во-вторых, способ увеличения концентрации $NAD(P)^+$ *in vivo* активацией генов или белков ферментов, применяя NAD(P)H в качестве субстрата или

кофермента; в-третьих, способ увеличения концентрации NAD(P)^+ обеспечением NAD(P)^+ или его аналога, производного, предшественника или пролекарства извне; и подобные.

$\text{NAD(P)}\text{H}$:хиноноксидоредуктазу (EC1,6,99,2) называют DT-диафоразой, хинонредуктазой, менадионредуктазой, редуктазой витамина K, редуктазой азокрасителей или подобными. Данная NQO существует в двух изоформах, а именно, NQO1 и NQO2 (ROM. J. INTERN. MED. 2000-2001, т. 38-39, 33-50). NQO представляет собой флавопротеин, и способствует удалению хинона или хиноновых производных посредством реакции дезактивации. NQO применяет NADH и NADPH в качестве доноров электронов. Активация NQO препятствует образованию высокореакционноспособных хиноновых метаболитов, удаляет бензо(d)пирен или хинон, и снижает токсичность хрома. Хотя активация NQO протекает во всех тканях, ее активация зависит от типа ткани. В общем, подтверждается, что экспрессия NQO увеличивается в раковых клетках и тканях, таких как клетки печени, желудка, почки и подобных. Экспрессия NQO гена запускается ксенобиотиками, антиоксидантами, окислителями, тяжелыми металлами, ультрафиолетовым светом, радиацией и подобными. NQO представляет собой часть набора клеточных защитных механизмов, вызываемых оксидативным стрессом. Комбинированная экспрессия генов, связанных с защитными механизмами, включая NQO, защищает клетки от оксидативного стресса, свободных радикалов и неоплазии. NQO обладает очень широкой субстратной специфичностью и, в качестве ее субстратов, можно применять хинон, хинонимины, и нитро и азосоединения.

Среди них, NQO1 в основном экспрессируется в эпителиальных клетках и эндотелиальных клетках. Это значит, что NQO1 может функционировать как защитный механизм от соединений, поглощаемых через воздух, глотку или кровеносные сосуды. Недавно сообщалось, что экспрессия NQO1 гена значительно повышена в жировых тканях людей, страдающих от метаболического синдрома, и экспрессия NQO1 в больших жировых клетках является статистически значительно большей. Когда потерю веса вызывают диетотерапией, экспрессия NQO1 пропорционально снижается с

потерей веса. Подтверждается, что количество мРНК NQO1 является пропорциональным GOT и GPT, известным в качестве индикаторов синдрома жирной печени. Следовательно, считают, что NQO1 может играть роль в метаболических синдромах, связанных с ожирением, когда считают, что экспрессия NQO1 в жировых тканях связана с ожирением, толерантностью к глюкозе и показателем функции печени (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92 (6):2346. 2352).

ОПИСАНИЕ

ТЕХНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Следовательно, настоящее изобретение было осуществлено для решения вышеуказанных и других технических проблем, которые еще не решены.

В частности, настоящее изобретение призвано предоставить производное на основе 1,2-нафтохинона, имеющее новую структуру.

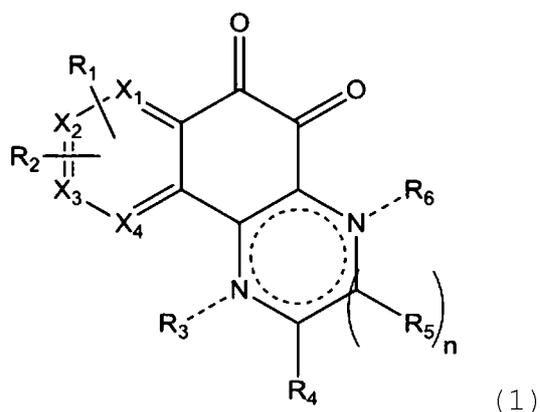
Согласно другому аспекту настоящего изобретения предоставляют данное новое соединение.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предоставляют композицию для лечения или предотвращения метаболических синдромов, причем композиция содержит данное новое соединение в терапевтически эффективном количестве в качестве активного ингредиента.

Согласно еще другому аспекту настоящего изобретения предоставляют способ лечения или предотвращения метаболических синдромов, применяя данное новое соединение в качестве активного ингредиента.

ТЕХНИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ

Согласно одному аспекту настоящего изобретения вышеуказанные и другие цели можно достигнуть предоставлением соединения, представленного формулой (1) ниже, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера, энантиомера или фармацевтически приемлемого диастереомера:



где каждый R_1 и R_2 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C1-C20 алкокси, замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный C2-C10 гетероарил, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{NR}'_1$ ($\text{CO}(\text{O})\text{R}'_2$), $-\text{NR}'_1$ ($\text{C}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2$), $-\text{CO}(\text{O})\text{R}'_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}(\text{O})\text{R}'_1$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{NR}'_1$ ($\text{SO}(\text{O})\text{R}'_2$), $-\text{CSNR}'_1\text{R}'_2$, или R_1 и R_2 могут образовывать кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 арила посредством соединения или кольцевую структуру замещенного или незамещенного C2-C10 гетероарила,

где каждый R'_1 и R'_2 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный C1-C8 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(\text{CR}''_1\text{R}''_2)^m$ -C4-C10 арил или замещенный или незамещенный $\text{NR}''_1\text{R}''_2$;

где каждый R''_1 и R''_2 может независимо представлять собой или C1-C3 алкил, или R''_1 и R''_2 могут образовывать кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 арила посредством соединения;

каждый R_3 , R_4 , R_5 , и R_6 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C1-C9 алкил, замещенный или незамещенный C2-C20 алкен, замещенный или незамещенный C1-C20 алкокси, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C2-C8 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или

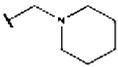
незамещенный C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный C1-C10 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 арил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -NR'_3R'_4, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -OR'_3, $-CO(O)R'_3$, $-CONR'_3R'_4$, $-NR'_3R'_4$, $-NR'_3$ (C(O)R'_4), $-SO(O)R'_3$, $-SO(O)NR'_3R'_4$, $-NR'_3$ (SO(O)R'_4), $-CSNR'_3R'_4$, $-CH_2A$, когда соединение формулы (1) представляет собой "А" или $-A$, когда соединение формулы (1) представляет собой "А";

где каждый R'_3 и R'_4 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m$ -C4-C10 арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m$ -C4-C10 арилокси, $-CO(O)R''_3$, или R'_3 и R'_4 могут образовывать кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного C4-C10 гетероарила посредством соединения;

каждый R'_5 и R'_6 независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил; и R''_3 может представлять собой C1-C6 алкил;

где замещенная группа представляет собой, по меньшей мере, группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, C1-C10 алкила, C2-C10 алкенила, C2-C10 алкинила, C1-C10 алкокси, C1-C10 алкоксикарбонила, C3-C8 циклоалкила, C2-C8 гетероциклоалкила, C4-C10 арила и C2-C10 гетероарила;

каждый R_3 и R_4 независимо не является C4-C10 арилом, каждый R_4 и R_6 независимо не является C4-C10 арилом, R_4 не является

водородом, метилом или , когда R_3 определяют как выше, и R_5 не является фенилом;

каждый m и m' независимо представляет собой натуральное число от 1 до 4;

гетероатом представляет собой, по меньшей мере, гетероатом, выбранный из N, O, и S;

каждый X_1 , X_2 , X_3 и X_4 независимо представляет собой СН или N; и

n равен 0 или 1 и, когда n равен 0, его соседние атомы углерода образуют кольцевую структуру посредством непосредственного соединения.

Кроме того, в формуле "-----" обозначает простую связь, или связь может не образовываться, и "○" обозначает то, что кольцевая структура, содержащая ее, может представлять собой ароматическую структуру или нет.

Ниже, при условии, что не указано иначе, соединение формулы (1) в качестве активного ингредиента терапевтического агента содержит любой из его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, таутомера, энантиомера или фармацевтически приемлемого диастереомера, и все из них следует считать включенными в объем настоящего изобретения. Для удобства описания, их просто называют соединением формулы (1).

Соединение формулы (1) согласно настоящему изобретению имеет новую структуру, которая проявляет превосходные эффекты лечения или предотвращения метаболических заболеваний *in vivo* посредством эффектов имитации физической нагрузки, как описано в экспериментальных примерах ниже.

В частности, соединение формулы (1) согласно настоящему изобретению может увеличивать соотношение АМФ/АТФ вызыванием того, что NAD(P)H:хиноноксидоредуктаза (NQO1) в качестве окислительно-восстановительного фермента увеличивает соотношение $NAD^+/NADH$ *in vivo*. Увеличение АМФ в клетках активирует АМФК, функционирующую как энергетический измеритель, и, таким образом, липометаболизм облегчается в результате экспрессии PGC1 α , активирующего энергетический метаболизм в митохондриях, посредством этого восполняя недостаточную энергию АТФ. Кроме того, повышенный NAD^+ применяют в качестве кофактора ферментов метаболизма глюкозы и ферментов, связанных с липометаболизмом, *in vivo* и, таким образом, способствует метаболизму. Кроме того, цАДФР, образующаяся в результате разложения NAD^+ , разряжает Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме

(ER) и, таким образом, синергически активизирует митохондриальный метаболизм. Соответственно, эффекты имитации физической нагрузки можно вызывать *in vivo*.

Выражения, применяемые в настоящем изобретении, будут просто описаны.

Выражение "фармацевтически приемлемая соль" обозначает состав соединения, который не вызывает сильных стимулов в организме, в который вводят соединение, и не устраняет его биологическую активность и свойства.

Выражение "гидрат", "сольват", "пролекарство", "таутомер" и "энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер" имеет такое же значение, как выше.

Фармацевтическая соль содержит кислоты, образующие нетоксичную соль присоединения кислоты, содержащую фармацевтически приемлемые анионы, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота и подобные, органические карбоновые кислоты, такие как винная кислота, муравьиная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота, глюконовая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, салициловая кислота, и соли присоединения кислоты, образованные из сульфоновых кислот, таких как метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота и *p*-толуолсульфоновой кислоты, и подобные. Примеры фармацевтически приемлемых солей карбоновых кислот включают соли металлов или соли щелочноземельных металлов, образованные литием, натрием, калием, кальцием, магнием и подобными, соли аминокислот, таких как лизин, аргинин, гуанидин и подобных, и органические соли, таких как дициклогексиламин, *N*-метил-*D*-глюкамин, трис (гидроксиметил) метиламин, диэтаноламин, холин, триэтиламин, и подобных. Соединение формулы (1) согласно настоящему изобретению можно превратить в соли общепринятым способом.

Выражение "гидрат" обозначает соединение согласно настоящему изобретению, содержащее стехиометрическое или

нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами, или его соли.

Выражение "сольват" обозначает соединение согласно настоящему изобретению, содержащее стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами, или его соли. В качестве предпочтительных сольватов для этого, имеются летучие и/или нетоксичные растворители, которые являются пригодными для введения людям.

Выражение "пролекарство" обозначает лекарственное средство, превращающееся в исходное лекарственное средство *in vivo*. Поскольку в некоторых случаях пролекарства можно вводить более легко, чем исходные лекарственные соединения, их часто применяют. Например, пролекарство может быть активным при пероральном введении, тогда как соответствующее исходное лекарственное средство не является активным. Кроме того, пролекарства могут иметь более хорошую растворимость, чем исходное лекарственное средство в фармацевтических композициях. Например, хотя растворимость в воде пролекарства отрицательно влияет на его подвижность, пролекарство может представлять собой соединение, которое гидролизуеться до карбоновой кислоты в качестве активатора, вводимого в виде эфира ("пролекарство"), который облегчает транспорт через мембрану. В качестве другого примера пролекарства, существует короткий пептид (полиаминокислота), который соединен с кислотным радикалом, превращаемый при метаболизме в активную форму.

Выражение "таутомер" обозначает тип структурного изомера, имеющий идентичную химическую или молекулярную формулу, но отличное соединение между составляющими атомами. Например, кето-енольная структура изменяется из-за постоянного перехода между изомерами.

Выражение "энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер" обозначает каждый из двух или более соединений с одинаковой формулой, но отличным расположением атомов в молекуле, и различными свойствами. Выражение "энантиомер" обозначает каждую из пары молекул, которые представляют собой

зеркальные отображения друг друга, подобные правой и левой руке. Кроме того, выражение "диастереомер" обозначает стереоизомер, который не является зеркальным отображением, подобный транс форме или цис форме, и он ограничивается фармацевтически приемлемым диастереомером в настоящем изобретении. Все их изомеры и их смеси также включены в объем настоящего изобретения.

Выражение "алкил" обозначает алифатические углеводородные группы. В настоящем изобретении, "алкил" включает "насыщенный алкил", который не содержит алкеновые или алкиновые части, и "ненасыщенный алкил", который содержит, по меньшей мере, одну алкеновую или алкиленовую часть. В частности, "алкил" согласно настоящему изобретению может представлять собой "насыщенный алкил", который не содержит алкеновой или алкиновой частей. Алкил может включать разветвленный, линейный и циклический типы. Кроме того, поскольку "алкил" включает структурные изомеры, например, C₃ алкил может обозначать пропил и изопропил.

Выражение "алкен" обозначает углеводороды, содержащие, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь, и выражение "алкин" обозначает углеводороды, содержащие, по меньшей мере, два атома углерода, соединенные, по меньшей мере, одной углерод-углеродной тройной связью.

Выражение "гетероциклоалкил" обозначает заместитель, в котором циклический углерод замещен кислородом, азотом, серой или подобным.

Выражение "арил" обозначает ароматический заместитель, содержащий, по меньшей мере, одно кольцо, содержащее ковалентную π электронную систему. "Арил" включает моноциклические или конденсированные полициклические (то есть у колец есть общие соседние пары атомов углерода) группы. При замещении, замещающая группа может быть соответствующим способом присоединена в орто (o), мета (m) или пара (p) положениях.

Выражение "гетероарил" обозначает ароматическую группу,

содержащую, по меньшей мере, одно гетероциклическое кольцо.

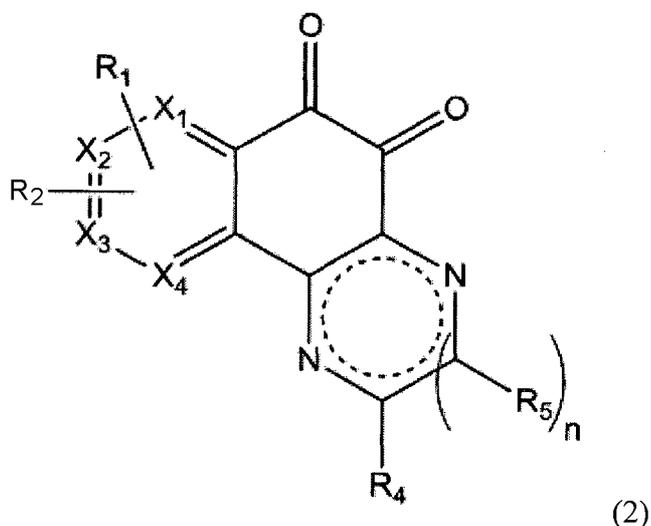
Примеры "арила" или "гетероарила" включают фенил, фуран, пиран, пиридил, пиримидил, триазил и подобные, но настоящее изобретение не ограничивается ими.

Выражение "галоген" обозначает элементы, принадлежащие к группе 17 периодической таблицы, и они могут в частности представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

Выражение "арилокси" обозначает группу, в которой атом кислорода соединен с одним углеродом ароматического кольца. Например, когда кислород соединен с фенильной группой, $-O-C_6H_5$ и $-C_6H_4-O-$ являются возможными.

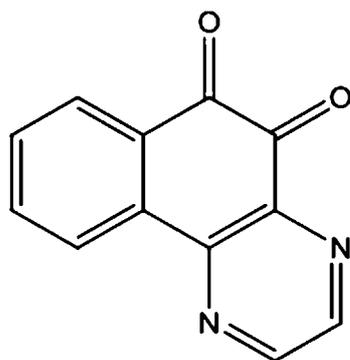
Другие выражения можно интерпретировать как значения, обычно известные в данной области техники.

В предпочтительном варианте осуществления согласно настоящему изобретению, соединение формулы (1) может представлять собой соединение формулы (2) ниже:



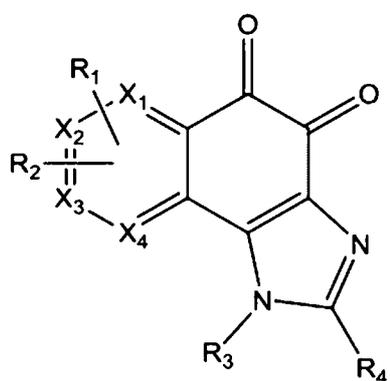
где R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , X_1 , X_2 , X_3 и X_4 являются такими же, как определено в формуле (1).

Соединение формулы (2) может представлять собой соединение формулы (2-1) ниже, но настоящее изобретение не ограничивается формулой (2-1) ниже.

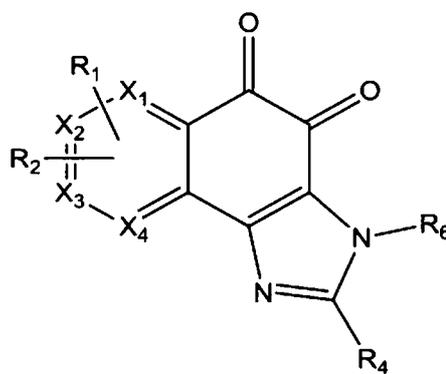


(2-1)

В другом варианте осуществления согласно настоящему изобретению, соединение формулы (1) может представлять собой соединение формулы (3) ниже и/или соединение формулы (4):



(3)



(4)

где

R_1 - R_4 , R_6 , X_1 , X_2 , X_3 и X_4 являются такими же, как определено в формуле (1).

В частности, в соединении формулы (3) и соединении формулы (4)

каждый R_1 и R_2 может независимо представлять собой галоген, замещенный или незамещенный C1-C20 алкокси, замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный C2-C10 гетероарил, $-NO_2$, $-NR'_1R'_2$, $-NR'_1(C(O)R'_2)$, $-NR'_1(SO_2R'_2)$, $-NR'_1(CO_2R'_2)$, $-NR'_1(C(O)NR'_1R'_2)$, $-COOR'_1$, $-C(O)NR'_1R'_2$, $-CN$, или R_1 и R_2 могут образовывать кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 арила посредством соединения или кольцевую структуру замещенного или незамещенного C2-C10 гетероарила,

где каждый R'_1 и R'_2 может независимо представлять собой замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C4-

C10 арил или замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C_4-C_{10}$ арил, где замещающая группа может представлять собой, по меньшей мере, группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, C1-C10 алкила, C2-C10 алкенила, C2-C10 алкинила, C1-C10 алкокси, C1-C10 алкоксикарбонила, C3-C8 циклоалкила, C2-C8 гетероциклоалкила, C4-C10 арила и C2-C10 гетероарила.

Более конкретно, каждый R_1 и R_2 может независимо представлять собой H, F, Cl, $-NO_2$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_3H_5$ или $-NHCH_2C_6H_5F$, и

каждый X_2 и X_3 может представлять собой CH.

Более конкретно, в соединении формулы (3) и соединении формулы (4)

каждый R_1 и R_2 может независимо представлять собой H, F, Cl, $-NO_2$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_3H_5$ или $-NHCH_2C_6H_5F$;

каждый X_2 и X_3 может представлять собой CH;

каждый R_3 и R_6 может независимо представлять собой H, галоген, замещенный или незамещенный C1-C9 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$ арил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$ арилокси, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$ гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-NR'_3R'_4$, $-CO(O)R'_3$, $-CONR'_3R'_4$, $-NR'_3R'_4$, $-NR'_3(C(O)R'_4)$, или $-CH_2A$, когда соединение формулы (1) представляет собой "A";

R_4 может представлять собой галоген, замещенный или незамещенный C2-C9 алкил, замещенный или незамещенный C1-C10 алкокси, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C2-C8 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный C1-C10 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$ арил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$ арилокси, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$ гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-NR'_3-C_4-C_{10}$ арил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$ гетероциклоалкил, замещенный или

незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-NR'_3R'_4$, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3$, $-NR'_3R'_4$, или $-A$, когда соединение формулы (1) представляет собой "А",

где каждый R'_3 и R'_4 может независимо представлять собой замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арилокси, $-CO(O)R''_3$, или R'_3 и R'_4 могут образовывать кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 гетероциклоалкила посредством соединения или кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 гетероарила;

каждый R'_5 , и R'_6 может независимо представлять собой C1-C3 алкил; R''_3 представляет собой C1-C6 алкил, где замещающая группа может представлять собой, по меньшей мере, группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, C1-C10 алкила, C2-C10 алкенила, C2-C10 алкинила, C1-C10 алкокси, C1-C10 алкоксикарбонила, C3-C8 циклоалкила, C2-C8 гетероциклоалкила, C4-C10 арила и C2-C10 гетероарила;

m может представлять собой натуральное число от 1 до 4; и гетероатом может представлять собой, по меньшей мере, гетероатом, выбранный из N, O, и S.

Более конкретно,

каждый R_1 и R_2 может независимо представлять собой H, F, Cl, $-NO_2$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_3H_5$ или $-NHCH_2C_6H_5F$;

каждый X_2 и X_3 может представлять собой CH;

каждый R_3 и R_6 может независимо представлять собой H, галоген, замещенный или незамещенный C1-C9 алкил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арилокси, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-C4-C10$ гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-C4-C10$ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-NR'_3R'_4$, $-CO(O)R'_3$, $-CONR'_3R'_4$, $-NR'_3R'_4$, $-NR'_3$ (C(O)R'_4), или $-CH_2A$, когда соединение формулы (1) представляет собой "А";

R_4 может представлять собой галоген, замещенный или незамещенный C2-C9 алкил, замещенный или незамещенный C1-C10

алкокси, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C2-C8 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный C1-C10 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арилокси, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-C4-C10$ гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-NR'_3-C4-C10$ арил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-C4-C10$ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-NR'_3R'_4$, $-NR'_3R'_4$, или $-A$, когда соединение формулы (1) представляет собой "A",

где каждый R'_3 и R'_4 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арилокси, $-COOC(CH_3)_3$, или R'_3 и R'_4 могут образовывать кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 гетероциклоалкила или замещенный или незамещенный C4-C10 гетероарила посредством соединения;

R'_5 может представлять собой водород или C1-C3 алкил;

где замещающая группа может представлять собой, по меньшей мере, группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, C1-C10 алкила, C2-C10 алкенила, C2-C10 алкинила, C1-C10 алкокси, C1-C10 алкоксикарбонила, C3-C8 циклоалкила, C2-C8 гетероциклоалкила, C4-C10 арила и C2-C10 гетероарила;

m может представлять собой натуральное число от 1 до 4; и

гетероатом может представлять собой, по меньшей мере, гетероатом, выбранный из N, O и S.

Более конкретно,

каждый R_3 и R_6 может независимо представлять собой H, замещенный или незамещенный C1-C3 алкил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C5-C6$ арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C5-C6$ арилокси, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-C4-C6$ гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-C4-C6$ гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-NR'_3R'_4$, $-CO(O)R'_3$, или $-CH_2A$, когда соединение формулы (1) представляет

собой "А",

где каждый R'_3 и R'_4 может независимо представлять собой С1-С5 алкил или С3-С5 циклоалкил, или R'_3 и R'_4 могут образовывать кольцевую структуру замещенного или незамещенного С4-С10 гетероциклоалкила посредством соединения; R'_5 может представлять собой Н;

замещающая группа представляет собой метил, галоген или гидроксид; и

М может быть равен 1-3.

Более конкретно, галоген может представлять собой фтор или хлор, и арил может представлять собой С6 арил.

Более конкретно,

R_4 может представлять собой галоген, замещенный или незамещенный С2-С5 алкил, замещенный или незамещенный С1-С3 алкокси, замещенный или незамещенный С3-С6 циклоалкил, замещенный или незамещенный С4-С6 арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m$ -С5-С6 арил, замещенный или незамещенный С4-С10 арилокси, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m$ -С5-С6 арилокси, замещенный или незамещенный С5-С6 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m$ -С5-С6 гетероарил, замещенный или незамещенный С4-С6 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m$ -С3-С6 гетероциклоалкил, $-NR'_3R'_4$, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m$ - NR'_3 -С5-С6 арил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m$ - $NR'_3R'_4$, или -А, когда соединение формулы (1) представляет собой "А";

каждый R'_3 и R'_4 может независимо представлять собой, метил, этил или $-COOC(CH_3)_3$, или R'_3 и R'_4 могут образовывать кольцевую структуру замещенного или незамещенного С4-С6 гетероциклоалкила посредством соединения; R'_5 может представлять собой Н, метил, этил, пропил или бутил;

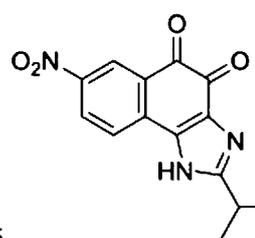
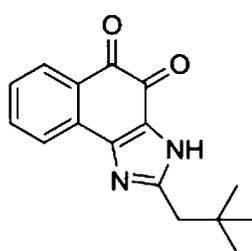
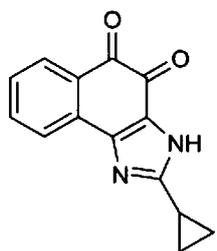
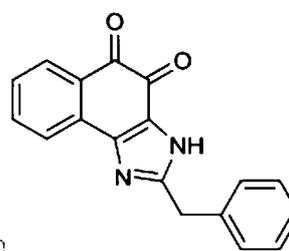
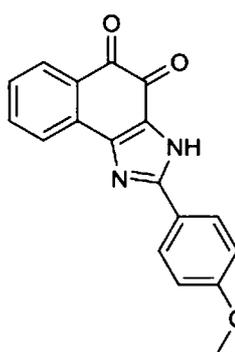
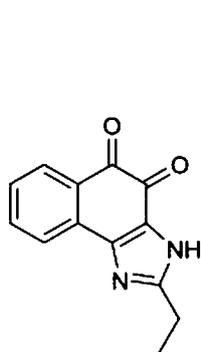
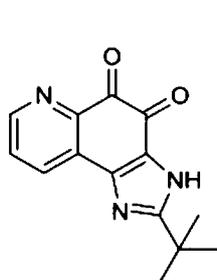
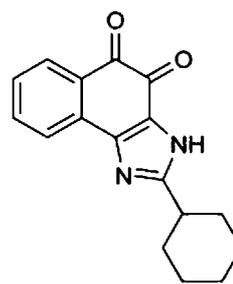
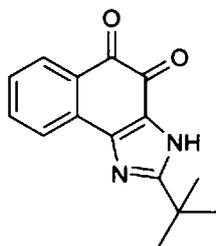
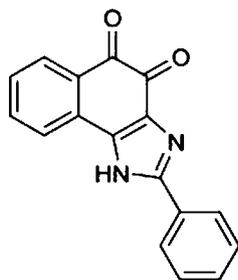
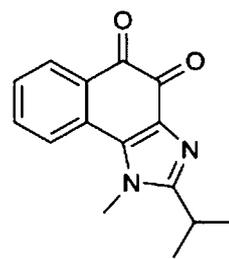
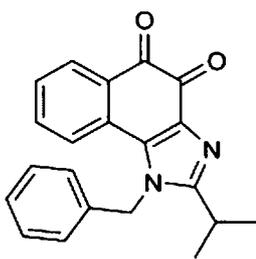
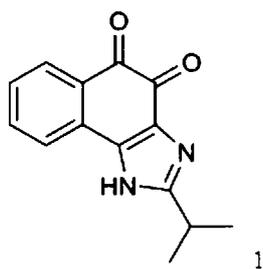
замещающая группа может представлять собой метил, галоген, гидроксид; и

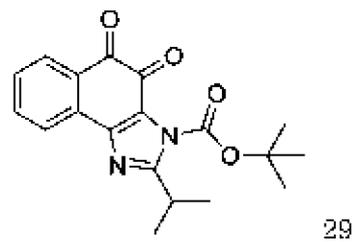
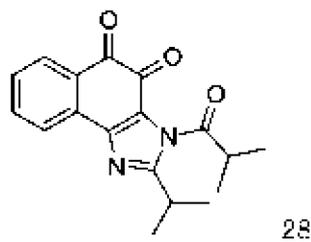
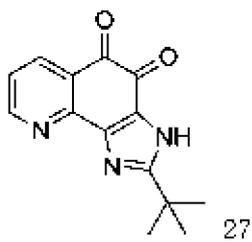
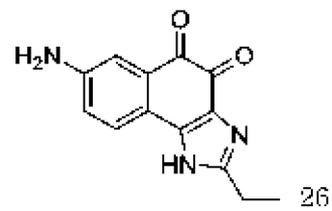
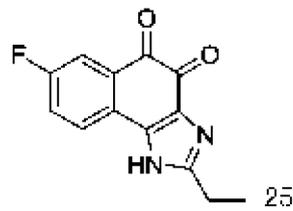
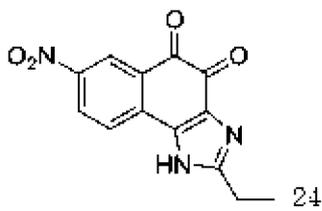
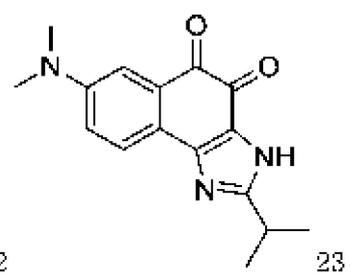
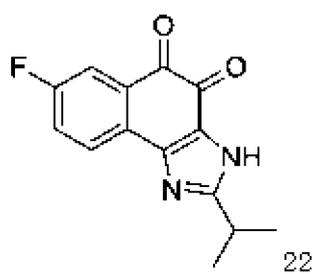
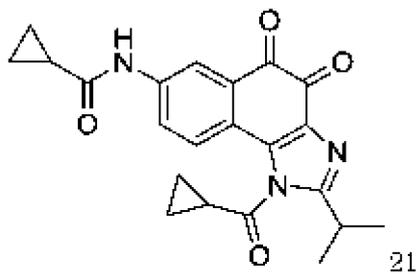
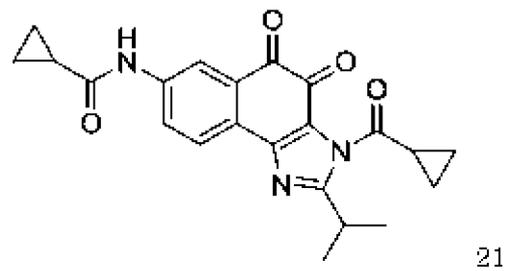
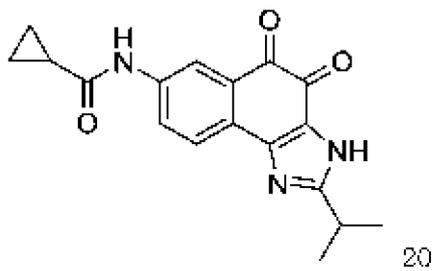
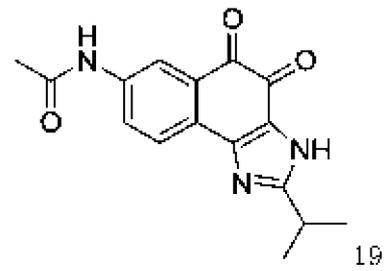
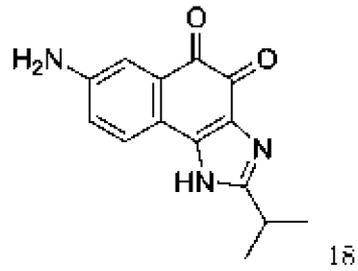
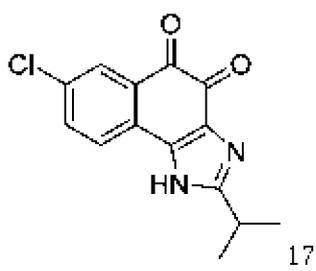
М может быть равен 1 или 2.

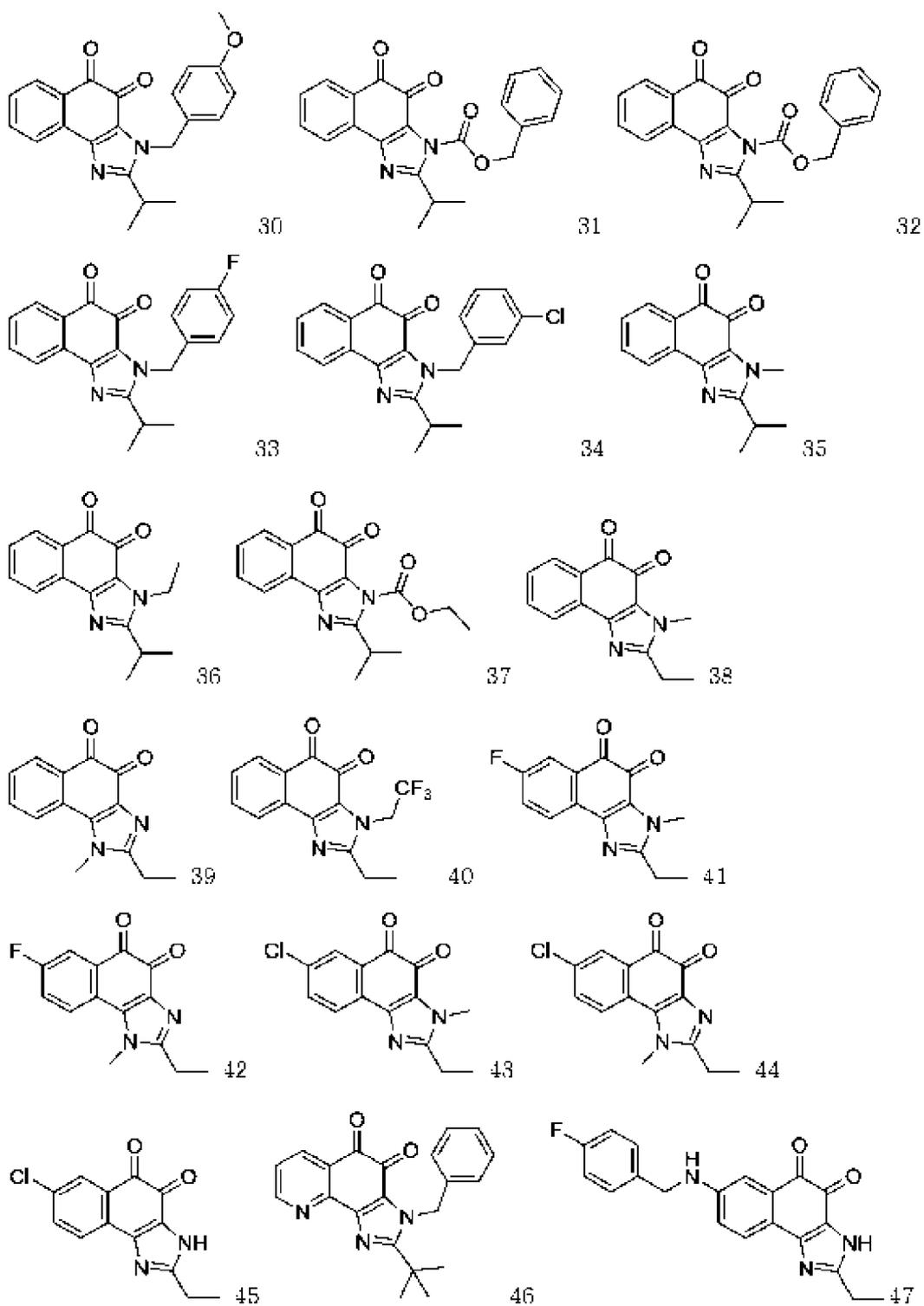
Более конкретно, галоген может представлять собой фтор, и арил может представлять собой С6 арил.

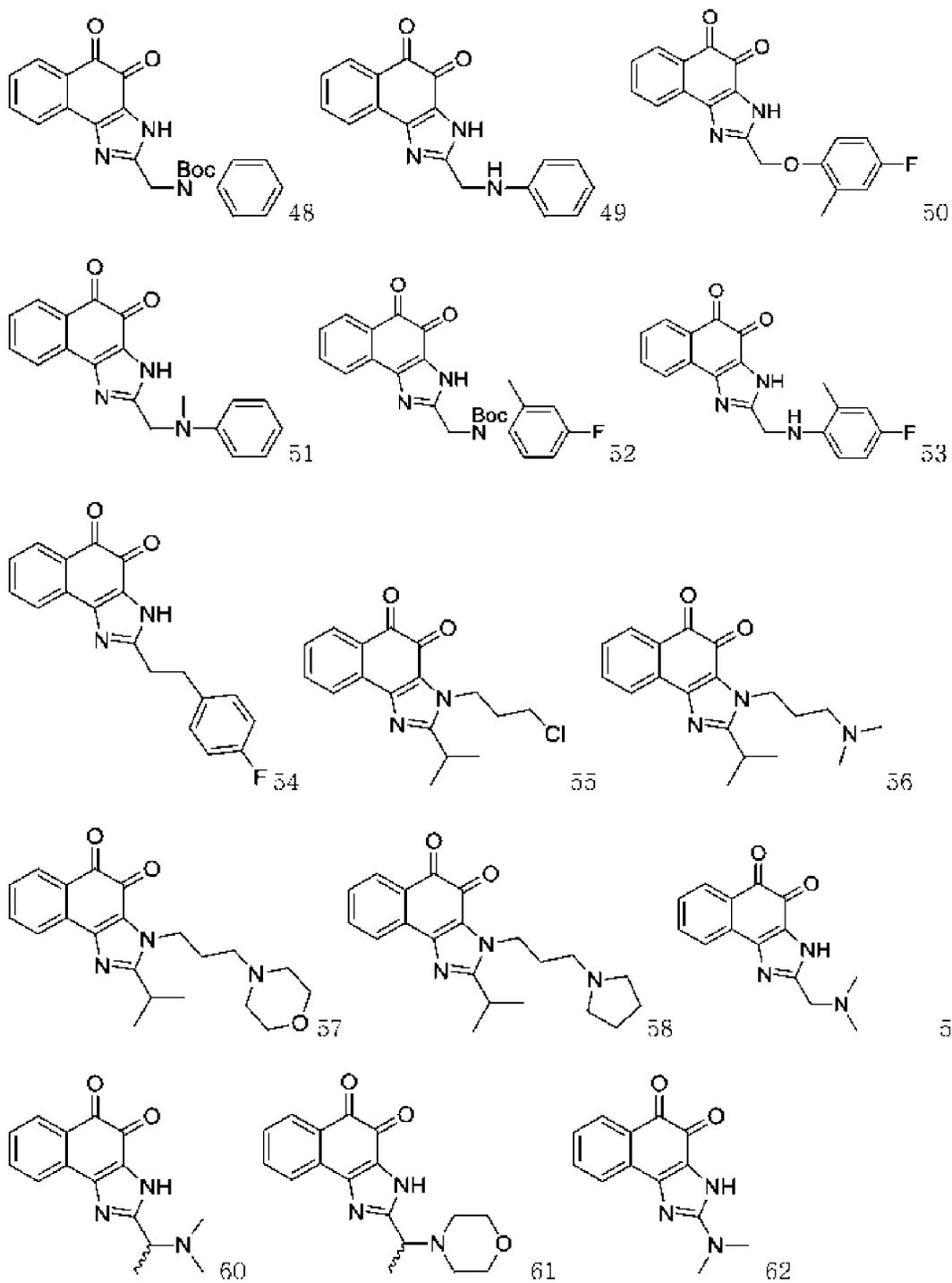
Соединение формулы (3) и соединение формулы (4) могут быть

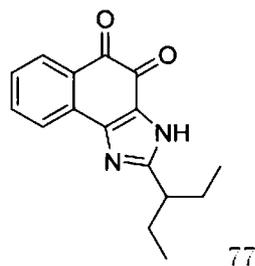
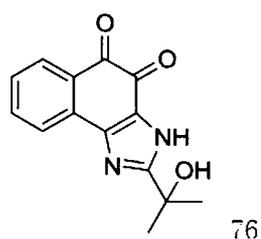
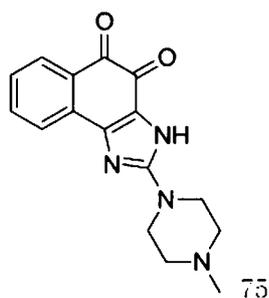
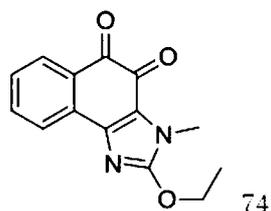
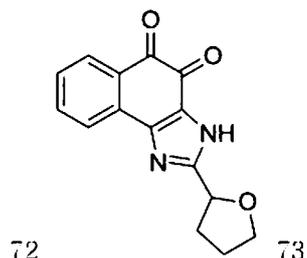
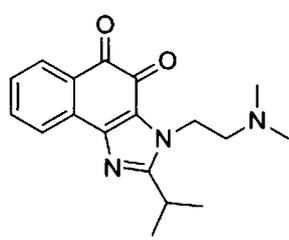
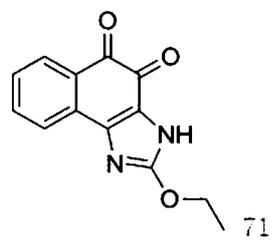
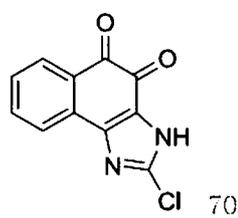
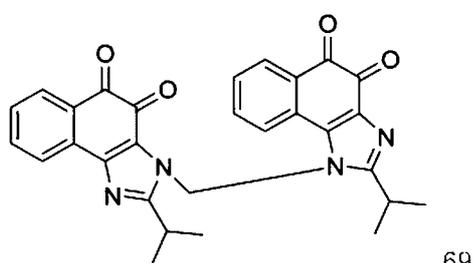
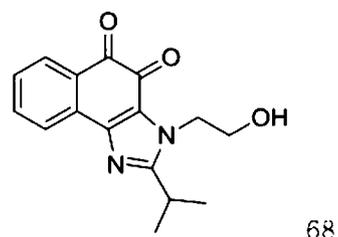
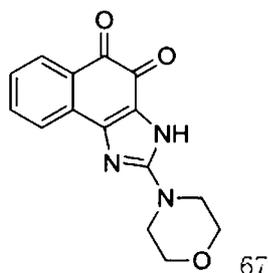
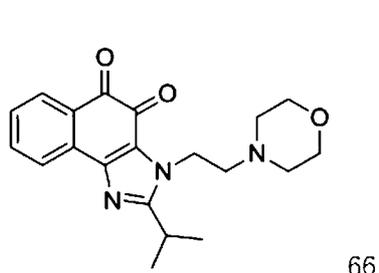
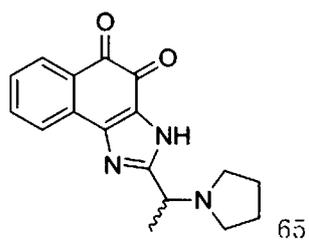
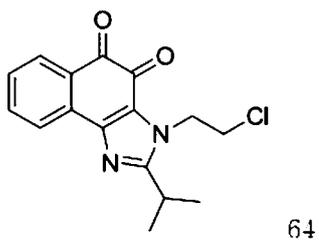
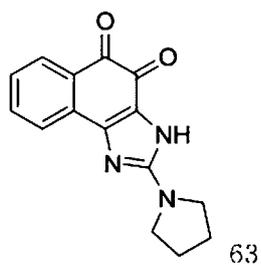
представлены одним из соединений ниже, но настоящее изобретение не ограничивается соединениями ниже.

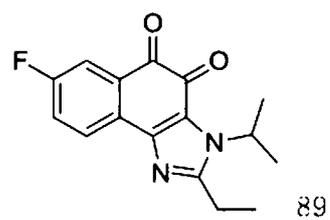
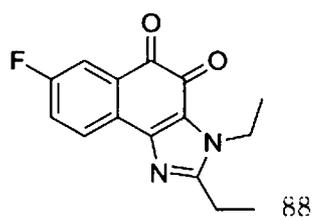
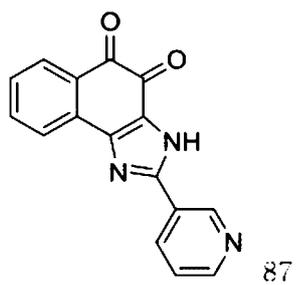
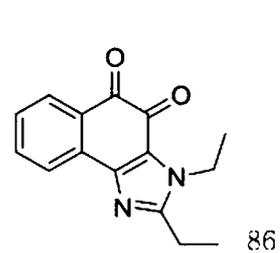
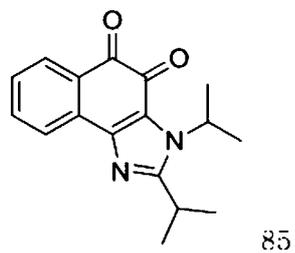
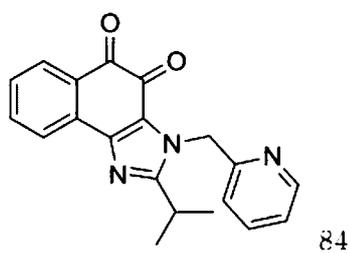
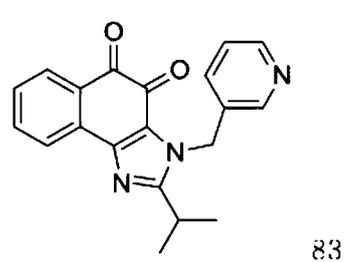
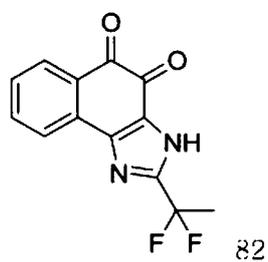
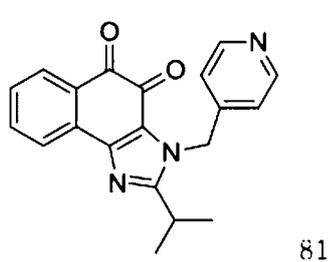
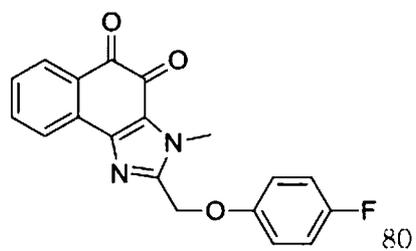
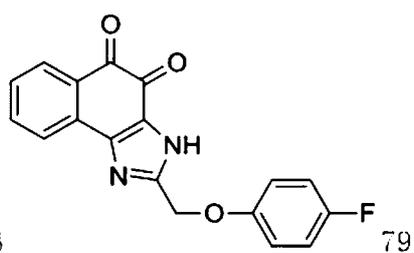
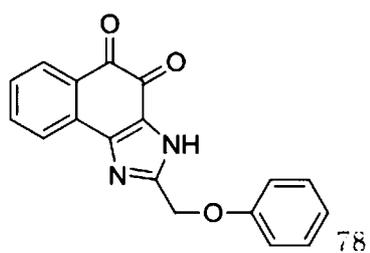


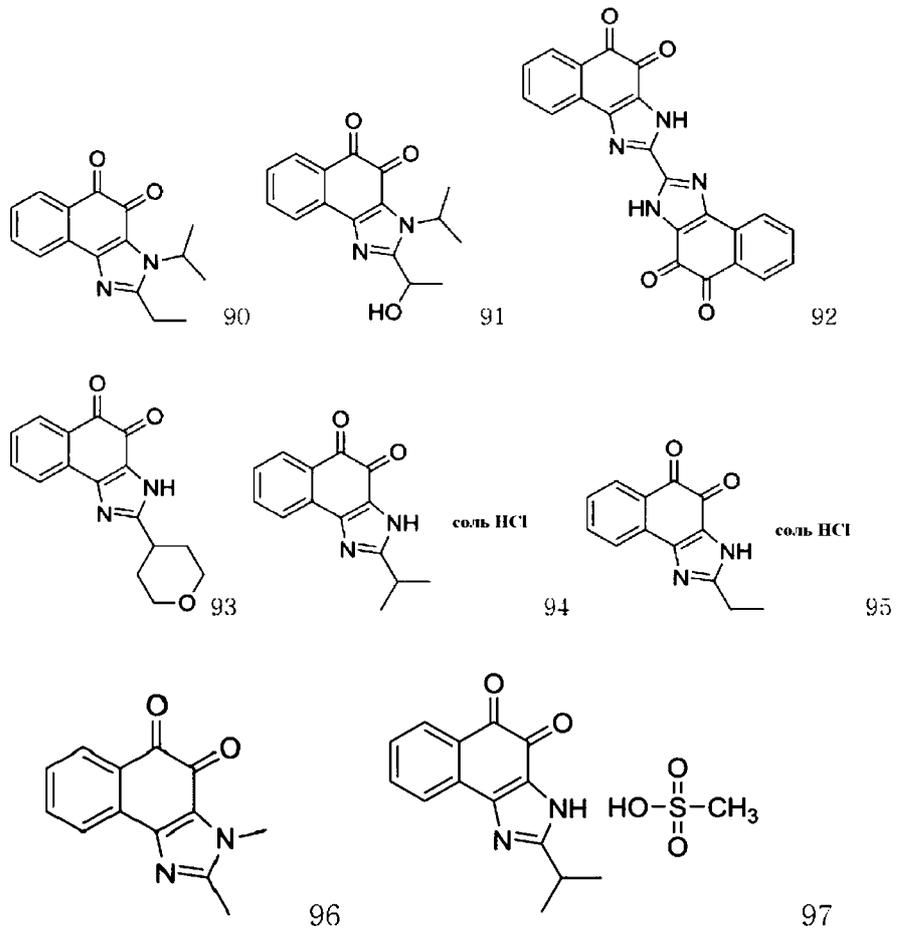




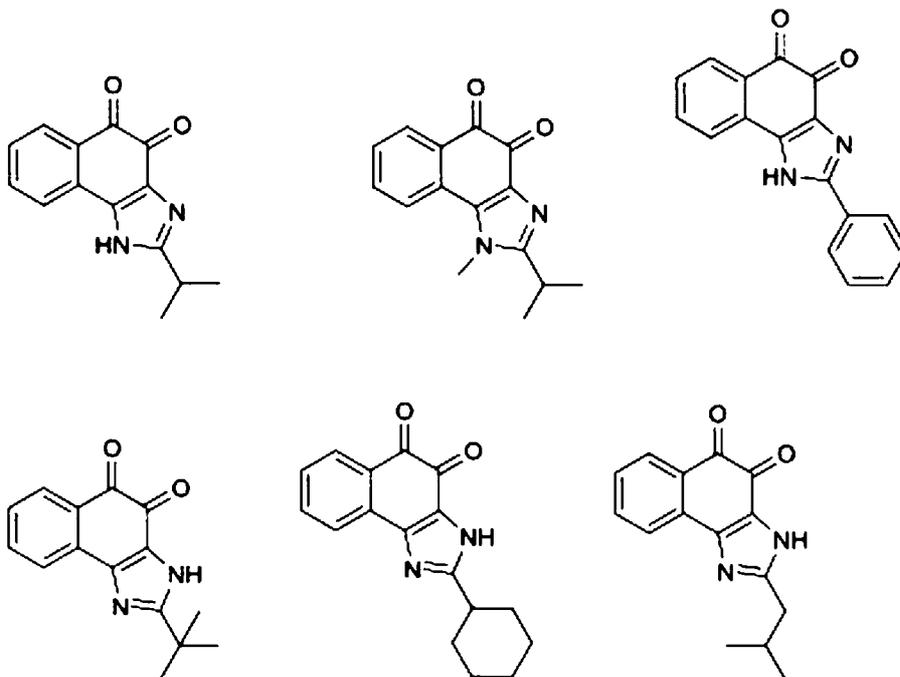


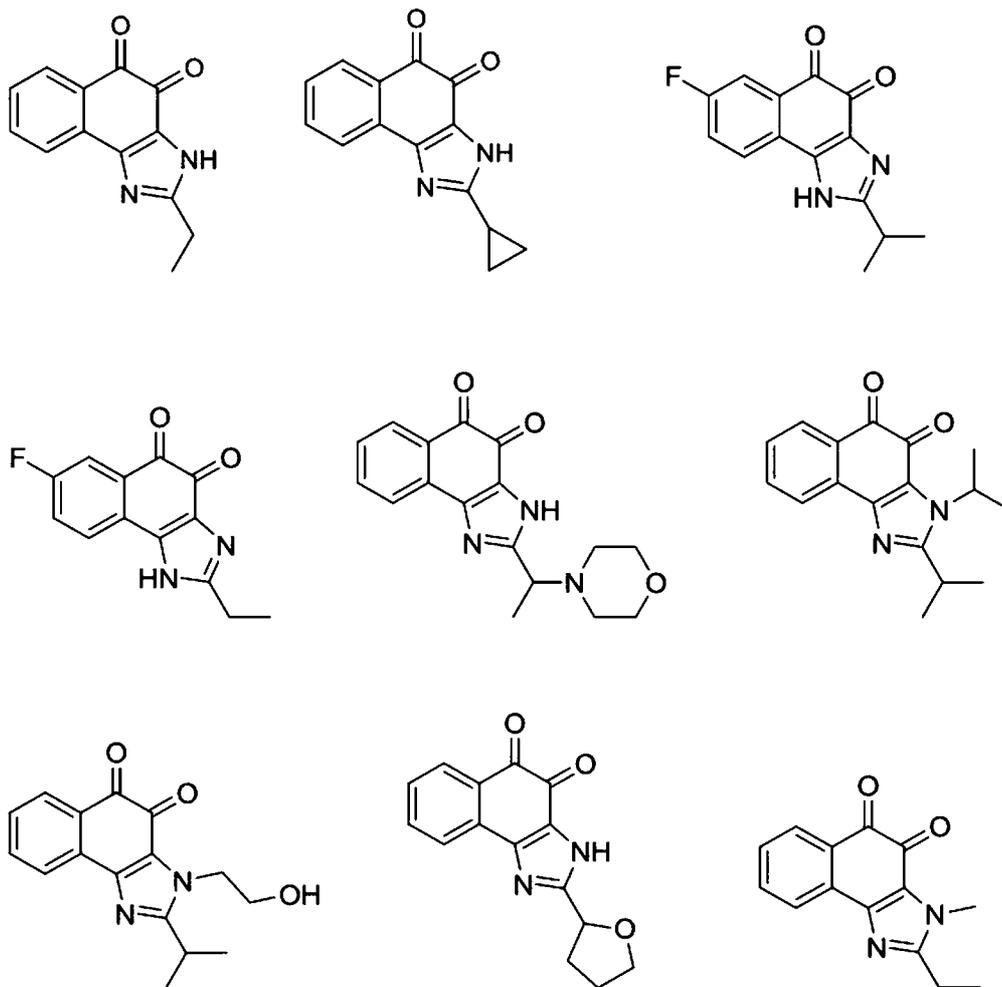




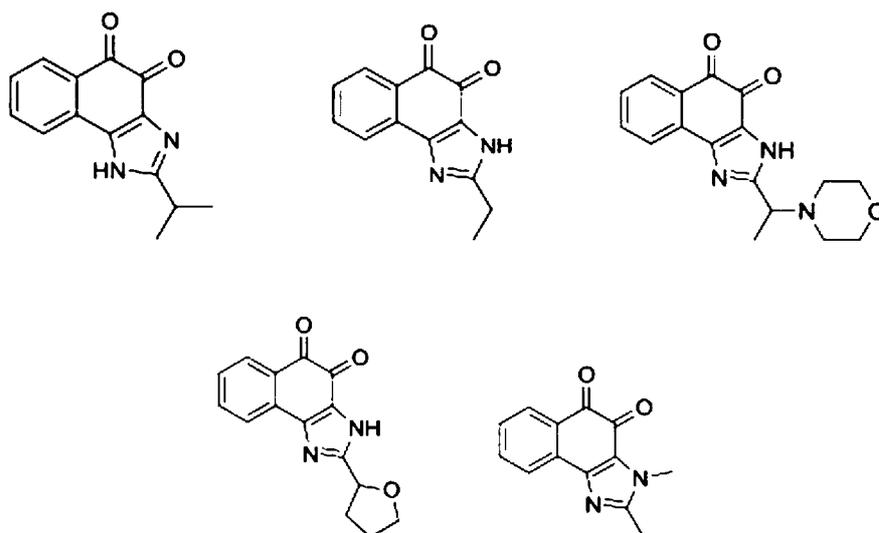


Более предпочтительно, соединение формулы и соединение формулы (4) могут представлять собой одно из соединений ниже.





Более конкретно, соединение формулы и соединение формулы (4) могут представлять собой одно из соединений ниже.



Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (1).

Специалист ("специалист в данной области техники") может получить соединения на основе структуры формулы (1) согласно

ряду способов. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает данные способы. То есть, соединение формулы (1) можно получить, произвольно комбинируя ряд способов получения, применяемых на предшествующем уровне техники настоящего изобретения. Следовательно, объем настоящего изобретения не ограничивается ими.

В одном варианте осуществления, способ получения соединения формулы (1) может включать, в зависимости от его структуры:

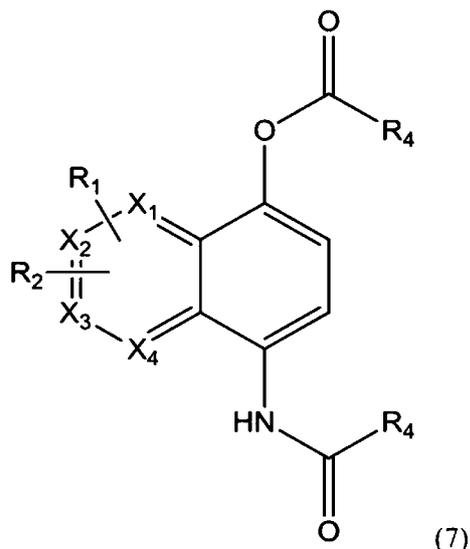
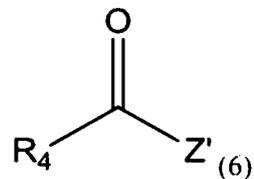
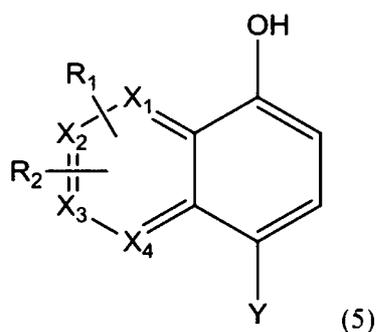
А) получение соединения формулы (7) ниже реакцией соединения формулы (5) ниже и соединения формулы (6) ниже в основных условиях;

В) реакцию соединения, полученного на стадии (А), и HNO_3 в кислых условиях, вводя $-\text{NO}_2$ в соединение формулы (7) ниже;

С) восстановление $-\text{NO}_2$ до $-\text{NH}_2$ восстановлением соединения, полученного на стадии введения (В);

Д) циклизацию соединения, полученного на стадии восстановления (С), в кислых условиях; и

Е) получение конечного продукта селективным окислением после селективной реакции соединения, полученного на стадии циклизации (Д), в основных условиях.



где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 , R_2 и R_4 являются такими же, как определено в формуле (1);

Z' представляет собой галоген или $R'COO-$, где R' представляет собой замещенный или незамещенный C1-C9 алкил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арилокси или замещенный или незамещенный C4-C10 арил, где замещающая группа представляет собой, по меньшей мере, группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, C1-C10 алкила, C2-C10 алкенила, C2-C10 алкинила, C1-C10 алкокси, C1-C10 алкоксикарбонила, C3-C8 циклоалкила, C3-C8 гетероциклоалкила, C4-C10 арила и C5-C10 гетероарила; и

Y представляет собой $-NH_2$, $-NH_3Z$ или $-NO_2$, где Z представляет собой галоген.

В $-NH_3Z$, определенной выше, $-NH_2$ и NH могут содержать ковалентно-координационную связь.

Основные условия настоящего изобретения можно получить,

применяя триэтиламин, диизопропилэтиламин или пиридин, но настоящее изобретение не ограничивается ими.

Кислотные условия настоящего изобретения можно получить, применяя азотную кислоту, серную кислоту, уксусную кислоту или ангидрид уксусной кислоты, но настоящее изобретение не ограничивается ими.

Восстановление в настоящем изобретении может представлять собой, например, гидрирование. Гидрирование представляет собой способ, в котором водород реагирует с металлическим катализатором, таким как Pd/C или подобным, который широко применяется в данной области техники. Следовательно, его подробное описание опускают.

В настоящем изобретении, выражение "циклизация" обозначает то, что в продукте реакции образуется кольцо.

В настоящем изобретении, выражение "селективно" обозначает то, что соответствующая реакция может быть включена или не включена в некоторых случаях.

В частности, в формуле (5), каждый X_1 и X_4 может независимо представлять собой СН или N, X_2 и X_3 могут представлять собой СН.

В настоящем изобретении, между введением и восстановлением, способы ниже могут дополнительно включать:

В-1) сложноэфирный гидролиз соединения, полученного на стадии введения (В); и

В-2) реакцию соединения, полученного на стадии сложноэфирного гидролиза (В-1), с R_3Z или R_6Z , где R_3 и R_6 являются такими же, как определено в формуле (1), и Z представляет собой галоген.

Сложноэфирный гидролиз широко применяется в данной области техники. Таким образом, его подробное описание опускают.

Способ может дополнительно включать, по меньшей мере, один способ, последовательно выбранный из группы, состоящей из:

F) реакции соединения, полученного на стадии (Е), с HNO_3 в кислых условиях;

G) восстановления NO_2 до $-NH_2$ восстановлением соединения,

полученного в реакции (F); и

H) реакции соединения, полученного в реакции (G), с MZ'' , где M представляет собой водород или двухвалентный металл, и Z'' представляет собой галоген, в кислых условиях, получая конечный продукт.

Выражение "по меньшей мере, один способ, последовательно выбранный из" обозначает то, что можно выбрать способ (F) или (F) и (G), или (F), (G) и (H).

Кроме того, настоящее изобретение может включать:

F) реакцию соединения, полученного на стадии получения (E), с HNO_3 в кислых условиях;

G) восстановление $-NO_2$ до $-NH_2$ восстановлением соединения, полученного в реакции (F); и

I) реакцию соединения, полученного на стадии восстановления (G), с R_1Z'' или R_2Z'' , где каждый R_1 и R_2 является таким же, как определено в пункте 1, и Z'' представляет собой галоген, получая конечное соединение.

В другом варианте осуществления, способ ниже может дополнительно включать:

F') реакцию соединения, полученного на стадии получения (E), с $(R_6)_2O$, R_3Z'' или R_6Z'' , где каждый R_3 и R_6 являются такими же, как определено в формуле (1), и Z'' представляет собой галоген, получая конечный продукт.

Кроме того, способ ниже может дополнительно включать:

G') реакцию соединения, полученного в реакции (F'), с R_8R_9NH , получая конечный продукт.

каждый R_8 и R_9 может независимо представлять собой C1-C5 алкил, R_8 и R_9 могут образовывать кольцевую структуру C4-C10 гетероциклоалкила или кольцевую структуру C4-C10 гетероарила посредством соединения, где гетероатом может представлять собой, по меньшей мере, гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S.

В другом варианте осуществления, способ ниже может дополнительно включать:

F'') введение $-NO_2$ реакцией соединения, полученного на стадии получения (E), с HNO_3 в кислых условиях, получая

конечный продукт.

Кроме того, способ ниже может дополнительно включать:

G''') восстановление $-\text{NO}_2$ до $-\text{NH}_2$ гидрированием соединения, полученного на стадии введения (F'''), получая конечный продукт.

Кроме того, способ ниже может дополнительно включать:

H''') реакцию соединения, полученного на стадии восстановления (G'''), с любым агентом, выбранным из группы, состоящей из (i) - (iv) ниже, получая конечный продукт,

i) MZ'' в кислых условиях, где M представляет собой водород или двухвалентный металл, и Z'' представляет собой галоген,

ii) $\text{R}'_2\text{COCl}$ или $(\text{R}'_2)_2\text{O}$, где R'_2 является таким же, как определено в пункте 1, в основных условиях,

iii) параформальдегид (параформальдегид) или R_7CON (R_7 представляет собой C1-C4 алкил) в присутствии NaBH_3CN или NaBH_4 , и

iv) $\text{R}_3\text{Z}_2''$ или $\text{R}_6\text{Z}_2''$, где каждый R_3 и R_6 является таким же, как определено в пункте 1, и Z_2'' представляет собой галоген, после реакции с MZ_1'' в кислых условиях, где M представляет собой водород или двухвалентный металл, и Z_1'' представляет собой галоген.

В этой связи, способ ниже может дополнительно включать:

I''') реакцию соединения, полученного в реакции (H'''), с $\text{R}_3\text{Z}''$ или $\text{R}_6\text{Z}''$, где каждый R_3 и R_6 является таким же, как определено в пункте 1, и Z'' представляет собой галоген, получая конечный продукт.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, способ получения соединения формулы (1) может включать:

A₁) реакцию соединения формулы (5) с основанием, и затем с $\text{Z}'\text{Z}$, где Z' представляет собой $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_3-$, и Z представляет собой галоген;

B₁) реакцию соединения, полученного в реакции (A₁), с соединением формулы (6), и затем реакцию с HNO_3 в кислых условиях, вводя $-\text{NO}_2$;

C₁) восстановление $-\text{NO}_2$ до $-\text{NH}_2$ восстановлением соединения, полученного в реакции (B₁);

D₁) циклизацию соединения, полученного на стадии восстановления (C₁), в кислых условиях; и

E₁) получение конечного продукта реакцией окисления после гидролиза соединения, полученного на стадии циклизации (D₁), где соединения формул (5) и (6) является таким же, как определено в пункте 1.

Основание может представлять собой любое основание, широко применяемое в данной области техники, например, сильное основание, более конкретно K⁺ (CH₃)₃CO⁻ или K₂CO₃.

Кроме того, настоящее изобретение может включать способ ниже:

F₁) реакции соединения, полученного на стадии получения (E₁), с R₃Z'' или R₆Z'', где каждый R₃ и R₆ является таким же, как определено в пункте 1, и Z'' представляет собой галоген, получая конечный продукт.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, способ получения соединения формулы (1) может включать:

A₂) реакцию соединения формулы (5) с Z'Z, где Z' представляет собой C₆H₅CH₂-, CH₃OC₆H₄CH₂- или -CH₃-, и Z представляет собой галоген;

B₂) восстановление -NO₂ до -NH₂ восстановлением соединения, полученного в реакции (A₂);

C₂) реакцию соединения, полученного на стадии восстановления (B₂), с соединением формулы (6) в основных условиях, и затем реакцию с HNO₃ в кислых условиях, вводя -NO₂;

D₂) восстановление -NO₂ до -NH₂ восстановлением соединения, полученного в реакции (C₂);

E₂) циклизацию соединения, полученного на стадии восстановления (D₂), в кислых условиях; и

F₂) получение конечного продукта окислением после гидрирования соединения, полученного на стадии циклизации (E₂), где соединения формул (5) и (6) является таким же, как определено в пункте 10.

В этой связи, в соединении формулы (5), X₁ может представлять собой N, X₂, X₃, и X₄ может представлять собой CH, и Y может представлять собой NO₂.

Выделение смеси после завершения реакции согласно настоящему изобретению можно осуществлять общепринятыми способами постобработки, например, колоночной хроматографией, перекристаллизацией, ВЭЖХ или подобными.

Способ получения может дополнительно включать, между восстановлением (D_2) и циклизацией (E_2), способ ниже:

D_2-1) реакцию соединения, полученного на стадии восстановления (D_2), с R_3Z или R_6Z , где R_3 и R_6 являются такими же, как определено в формуле (1), и Z представляет собой галоген.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, способ получения соединения формулы (1) может включать:

A_3) реакцию соединения формулы (5) с $Z'Z$, где Z' представляет собой $C_6H_5CH_2-$, $CH_3OC_6H_4CH_2-$ или $-CH_3-$, и Z представляет собой галоген;

B_3) восстановление $-NO_2$ до $-NH_2$ восстановлением соединения, полученного в реакции (A_3);

C_3) введение $-NO_2$ реакцией соединения, полученного на стадии восстановления (B_3), с HNO_3 в кислых условиях, и затем восстановление $-NO_2$ до $-NH_2$;

D_3) реакцию соединения, полученного на стадии введения (C_3), с R_4COOH , $(R_4)_2O$, карбонилдиимидазолом (CDI), $(CH_2)_{n'}(COOH)_2$ или $(R_4)_4C$, где R_4 является таким же, как определено в пункте 1, и n' представляет собой целое от 0 или более;

E_3) селективную циклизацию соединения, полученного в реакции (D_3), в кислых условиях, и селективную реакцию с $R_{10}R_{11}NH$, и затем восстановление; и

F_3) получение конечного продукта окислением соединения, полученного на стадии циклизации (E_3).

Соединение формулы (5) является таким же, как определено в пункте 10, и

каждый R_{10} и R_{11} может независимо представлять собой галоген, замещенный или незамещенный C1-C5 алкил, и R_8 и R_9 могут образовывать кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 гетероциклоалкила посредством соединения, или кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10

гетероарила, где гетероатом может представлять собой, по меньшей мере, гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и замещающая группа может представлять собой метил, этил или пропил.

Восстановление может представлять собой, например, гидрирование.

Выражение "селективно" обозначает то, что проведение или не проведение соответствующей реакции зависит от типа получаемого соединения.

Например, настоящее изобретение может дополнительно включать способ ниже:

G₃) реакцию соединения, полученного на стадии получения (F₃), с CF₃COOH (трифторуксусная кислота; TFA) или C1-C4 алкилом, получая конечный продукт.

Кроме того, настоящее изобретение может включать способы ниже:

C₃') реакцию соединения, полученного на стадии восстановления (B₃), с HNO₃ в кислых условиях, вводя -NO₂;

D₃') реакцию соединения, полученного в реакции (C₃'), с R₄COOZ₁, (R₄)₂O, или (R₄)₄C, где R₄ является таким же, как определено в пункте 1, и Z₁ представляет собой водород или галоген;

E₃') восстановление соединения, полученного в реакции (D₃'), и затем циклизацию в кислых условиях; и

F₃') получение конечного продукта окислением соединения, полученного на стадии восстановления (E₃').

Кроме того, настоящее изобретение может дополнительно включать способ ниже:

G₃') реакцию соединения, полученного на стадии получения (F₃) или (F₃'), с R₃Z₂ или R₆Z₂, где R₃ и R₆ являются такими же, как определено в формуле (1), и Z₂ представляет собой галоген, получая конечный продукт.

Между тем, способ получения соединения формулы (1) согласно настоящему изобретению включает:

а) реакцию соединения формулы (8) ниже и H₂NCH₂CH₂NH₂ в протонном растворителе, циклизуя его; и

b) получение конечного продукта окислением соединения, полученного в реакции (a).

В частности, в реакции (a) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ может реагировать в протонном растворителе, и протонный растворитель может представлять собой, например, этанол или уксусную кислоту.

Настоящее изобретение будет описано более подробно с помощью примеров и экспериментальных примеров ниже.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения или предотвращения метаболических синдромов, содержащей (a) терапевтически эффективное количество соединения формулы (1) по пункту 1 и/или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, таутомер, энантиомер и/или фармацевтически приемлемый диастереомер; и (b) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или среду, или их комбинацию.

Выражение "фармацевтическая композиция" обозначает смесь соединения согласно настоящему изобретению и химических ингредиентов, таких как разбавитель, носитель и подобные. Фармацевтическая композиция способствует введению соединения в организмы. В качестве способа введения соединения, имеются пероральное, инъекцией, аэрозольное, парентеральное и местное введение, но настоящее изобретение не ограничивается ими. Фармацевтическую композицию можно получить реакцией с кислотными соединениями, такими как хлористоводородная кислота, бромноватая кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота или подобными.

Выражение "терапевтически эффективное количество" обозначает терапевтически эффективное количество активного ингредиента в смеси, вводимой для облегчения или ослабления одного симптома или более целевого заболевания или задерживания появления клинических маркеров или симптомов заболеваний, требующих предотвращения. Следовательно, "терапевтически эффективное количество" обозначает количество, обладающее (1) эффектами замедления развития заболевания, (2) эффектами частичной остановки развития заболевания и/или (3) эффектами

частичного облегчения (предпочтительно, устранения) одного или более симптомов, связанных с заболеванием. Терапевтически эффективное количество можно определить эмпирически испытанием соединения в *in vivo* и *in vitro* модельных системах, публично известных для заболевания, требующего лечения.

Выражение "носитель" определяют как соединение, способствующее применению соединения на клетках или тканях. Например, диметилсульфоксид (DMSO) представляет собой общепринятый носитель, облегчающий добавление ряда органических соединений в клетки или ткани организма.

Выражение "разбавитель" определяют как соединение, стабилизирующее биологическую активность заявленного соединения и разбавленное в воде, содержащей соединение. В данной области техники, буферный раствор, содержащий растворенную соль, применяют в качестве разбавителя. В качестве обычно применяемого буферного раствора, имеется фосфатный буферный раствор, имитирующий солевую концентрацию человеческого тела. Поскольку буферная соль может контролировать pH раствора при низкой концентрации, буферный разбавитель обладает незначительным влиянием на биологическую активность соединения.

Соединения, применяемые в настоящем изобретении, можно вводить отдельно или в виде фармацевтической композиции, содержащей другие активные ингредиенты или подходящие носители или среды. В этой связи, способы, связанные со способами формулирования и введения соединений, можно найти в "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ое издание, 1990.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно получить открыто известными способами, применяя общепринятое смешение, растворение, гранулирование, консервирования, распыление, эмульгирование, инкапсулирование, улавливание, лиофилизацию или подобные.

Следовательно, фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно получить общепринятым способом, применяя, по меньшей мере, один терапевтически приемлемый носитель, включая среды или добавки, способствующие получению

активного соединения в фармацевтически приемлемом составе. Подходящий состав вводят согласно выбранному способу введения. Открыто известный способ и любые носители и среды можно подходящим образом применять согласно способам, известным в данной области техники, например, способам, описанным в Remington's Pharmaceutical Sciences. Соединение формулы (1) согласно настоящему изобретению можно формулировать в виде инъеклируемого состава, перорального состава или подобных.

Для инъеклируемого состава, ингредиенты согласно настоящему изобретению можно формулировать в виде жидкости, предпочтительно терапевтически подходящего буфера, такого как раствор Хэнка, раствор Рингера или соляной раствор. Для введения для проникновения через слизистую, в составе применяют непроникающий агент для барьера, через который осуществляется проникновение. Данные непроникающие агенты являются открыто известными в данной области техники.

Для перорального введения, соединения легко формулировать смешением терапевтически приемлемых носителей, открыто известных в данной области техники, с активными соединениями. Данные носители облегчают формулирование соединений согласно настоящему изобретению в виде таблеток, лекарственных средств, порошков, гранул, фармацевтических составов со сладким наполнителем, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и подобных, предпочтительно капсул, таблеток, пилюль, порошков и гранул, более конкретно капсул. Таблетки и пилюли предпочтительно получают в кишечнорастворимой оболочке. Получение лекарственного средства для перорального введения можно осуществлять смешением одного соединения или более согласно настоящему изобретению с одной средой или более. В некоторых случаях, ядро таблетки или фармацевтического состава со сладким наполнителем можно получить распылением смеси продуктов реакций и обработкой гранулярной смеси после добавления подходящей выбранной добавки. В качестве подходящих сред, имеются наполнители, такие как лактоза, сахароза, маниитол или сорбитол, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакант,

метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или материал на основе целлюлозы, такой как поливинилпирролидон (PVP). При необходимости, можно добавлять к нему разрыхлитель, такой как сшитый поливинилпирролидон, агар, или альгиновая кислота или ее соли, такие как альгинат натрия, смазывающий агент, такой как стеарат магния, или носитель, такой как связующее.

Примеры фармацевтических препаратов, применяемых для перорального введения, включают гладкие герметичные капсулы, полученные из желатина и пластификатора, такого как гликоль или сорбитол, и твердые капсулы, полученные из желатина. Твердую желатиновую капсулу получают из смеси наполнителя, такого как лактоза, связующего, такого как крахмал, и/или смазывающего агента, такого как тальк или стеарат магния, и она содержит активные ингредиенты. В мягкой капсуле, активные соединения можно растворять или диспергировать в подходящих растворах, таких как жирные кислоты, жидкий парафин или жидкий полиэтиленгликоль. Кроме того, можно включать в них стабилизатор. Все препараты для перорального введения должны иметь состав, подходящий для данного введения.

Соединения можно формулировать для парентерального введения инъекцией, например, болюсной инъекцией или непрерывным вливанием. Состав для инъекции можно обеспечивать в однодозовом виде, применяя, например, ампулу, содержащую консервант, или многодозового контейнера. Композиция может представлять собой суспензию с масляной или жидкой средой, раствор или эмульсию и может содержать ингредиенты, такие как суспензию, стабилизатор и/или диспергатор для состава.

Кроме того, активные ингредиенты могут представлять собой порошки для нанесения подходящей среды, такой как вода, в виде стерилизованного апиrogenного материала, такого как вода для нанесения.

Соединения, например, можно формулировать в виде композиций для ректального введения, таких как суппозитории или агентов для удерживающей клизмы, содержащих общепринятые субстраты для суппозиториев, такие как масло какао или другие

глицериды.

Фармацевтическая композиция, подходящая для настоящего изобретения, включает композицию, содержащую активные ингредиенты в эффективных количествах, достигая их предполагаемую цель. Более конкретно, выражение "терапевтически эффективное количество" обозначает количество, эффективное для сохранения подвергаемого лечению субъекта или предотвращения, ослабления или облегчения симптомов заболевания. Терапевтически эффективное количество может определить специалист в данной области техники.

При формулировании в виде однократной дозы, соединения формулы (1) в качестве активного ингредиента предпочтительно включают в количестве приблизительно 0,1-1000 мг. Вводимое количество соединения формулы (1) определяют согласно предписанию лечащего врача, принимая во внимание вес и возраст пациента, и характеристики и тяжесть заболевания. Однако обычно вводимое количество, требуемое для лечения взрослого, составляет приблизительно 1-1000 мг в день, в зависимости от частоты и интенсивности введения. Для взрослых, суммарное вводимое количество, внутримышечно или внутривенно вводимое в день, составляет приблизительно 1-500 мг, и некоторым пациентам предпочтительно вводят большее количество.

Метаболические заболевания согласно настоящему изобретению могут представлять собой ожирение, синдром жирной печени, атеросклероз, инсульт, инфаркт миокарда, сердечнососудистые заболевания, ишемическую болезнь сердца, диабет, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, ретинит или почечную недостаточность, болезнь Хантингтона, или воспаление, особенно синдром жирной печени, диабет или болезнь Хантингтона, но настоящее изобретение не ограничивается ими.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения метаболических синдромов, применяя терапевтически эффективное количество соединения формулы (1) по пункту 1 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, таутомера, энантиомера или фармацевтически приемлемого диастереомера. Выражение "лечение" обозначает то,

что развитие заболевания останавливается или замедляется, при применении на субъекте, страдающем от симптомов заболевания, и выражение "предотвращение" обозначает то, что возникновение заболевания блокируется или задерживается при применении на субъекте, имеющем большой риск возникновения заболевания, хотя симптомы заболевания еще не проявляются.

Полезные эффекты

Как описано выше, новое 1,2-нафтохиноновое производное согласно настоящему изобретению вызывает системное улучшение посредством митохондриального биосинтеза в результате митохондриальной активации и изменения в двигательном мышечном волокне, связанном с выносливостью, вызыванием генетических изменений, обычных при длительном ограничении калорий и физических упражнениях, таких как активация АМФК в качестве механизма потребления энергии в зависимости от энергетических изменений в окружающей среде в клетках, экспрессия PGC1 α , активирующего энергетический метаболизм митохондрии и подобные, через увеличение соотношения NAD(P)⁺/NAD(P)H посредством активации NQO1 *in vivo* так, чтобы проявлять эффекты имитации физической нагрузки. Следовательно, лекарственное средство, в котором применяют новое 1,2-нафтохиноновое производное в качестве эффективного ингредиента, можно с пользой применять для лечения или предотвращения метаболических синдромов.

Краткое описание чертежей

Вышеизложенные и другие цели, признаки и другие преимущества настоящего изобретения будут более понятны из следующего подробного описания, взятые вместе с прилагаемыми чертежами, на которых:

Фигура 1 показывает графики, показывающие процент увеличения веса, изменения веса и поглощенные количества пищи у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 1, и контроля в экспериментальном примере 3-1;

Фигура 2 показывает графики, показывающие процент увеличения веса, изменения веса и поглощенные количества пищи у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 1, и контроля в экспериментальном примере 3-2;

Фигура 3 показывает графики, показывающие процент увеличения веса, изменения веса и поглощенные количества пищи у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 3, соединение согласно примеру 13, и контроля в экспериментальном примере 3-3;

Фигура 4 показывает графики, показывающие процент увеличения веса, изменения веса и поглощенные количества пищи у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 4, соединение согласно примеру 5, и контроля в экспериментальном примере 3-4;

Фигура 5 показывает графики, показывающие процент увеличения веса, изменения веса и поглощенные количества пищи у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 5, соединение согласно примеру 6, и контроля в экспериментальном примере 3-5;

Фигура 6 показывает графики, показывающие процент увеличения веса, изменения веса и поглощенные количества пищи у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 8, соединение согласно примеру 9, соединение согласно примеру 12, и контроля в экспериментальном примере 3-6;

Фигура 7 показывает графики, показывающие процент увеличения веса, изменения веса и поглощенные количества пищи у диабетических мышей (db/db), которым вводили соединение согласно примеру 1, и контроля в экспериментальном примере 4;

Фигура 8 показывает графики, показывающие уровень глюкозы в крови у диабетических мышей (db/db), которым вводили соединение согласно примеру 1, и контроля в экспериментальном примере 4;

Фигура 9 показывает графики, показывающие уровень глюкозы и уровень гликозилированного гемоглобина (Hb1Ac) у мышей натошак, которым вводили соединение согласно примеру 1, и контроля в экспериментальном примере 5;

Фигура 10 показывает графики, показывающие процент увеличения веса (%), изменения веса (г) и поглощенные количества пищи (г) у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 17, 18, 22 и 23, и контроля в

экспериментальном примере 3-7;

Фигура 11 показывает графики, показывающие процент увеличения веса (%), изменения веса (г) и поглощенные количества пищи (г) у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 26, соединение согласно примеру 5, и контроля в экспериментальном примере 3-8;

Фигура 12 показывает графики, показывающие процент увеличения веса (%), изменения веса (г) и поглощенные количества пищи (г) у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 30, и контроля в экспериментальном примере 3-9;

Фигура 13 показывает графики, показывающие процент увеличения веса (%), изменения веса (г) и поглощенные количества пищи (г) у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 1 и 35, и контроля в экспериментальном примере 3-10;

Фигура 14 показывает графики, показывающие процент увеличения веса (%), изменения веса (г) и поглощенные количества пищи (г) у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 1, 38 и 96, и контроля в экспериментальном примере 3-11;

Фигура 15 показывает графики, показывающие процент увеличения веса (%), изменения веса (г) и поглощенные количества пищи (г) у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 1, 33, и 35, и контроля в экспериментальном примере 3-12; и

Фигура 16 показывает графики, показывающие процент увеличения веса (%), изменения веса (г), и поглощенные количества пищи (г) у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 1, 41 и 45, и контроля в экспериментальном примере 3-13.

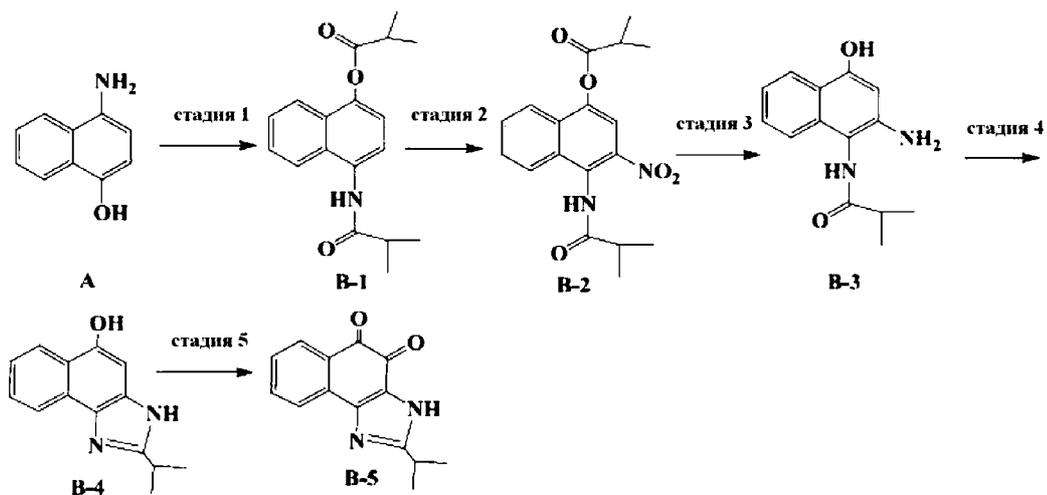
Способ для настоящего изобретения

Далее, настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на следующие примеры. Данные примеры приводятся только для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует интерпретировать как органичивающие объем и сущность настоящего

изобретения. В примерах ниже, будут описаны способы получения промежуточных соединений для получения конечных соединений, и способы получения конечных соединений, применяя данные промежуточные соединения.

В настоящем изобретении, все температуры приведены в градусах Цельсия, если не упоминается иначе.

Пример 1. [получение соединения 1]: 2-изопропил-1Н-нафто [2,1-d]имидазол-4,5-дион



1) стадия 1

Пиридин (5 мл) добавляли к соединению А (гидрохлорид 4-амино-1-нафтола, 500 мг, 2,55 ммоль), и затем охлаждали в ледяной бане. Затем, добавляли к ним по каплям ангидрид изомасляной кислоты (1,7 мл, 10,2 ммоль). Продукт реакции перемешивали в течение 2,5 часов при той же температуре. Продукт реакции гасили, применяя метанол, и затем упаривали в вакууме, удаляя некоторую часть пиридина. рН доводили до приблизительно рН 6,5, применяя 1 N водный раствор HCl, после добавления EA, и отгоняли воду, и затем органический слой промывали несколько раз, удаляя остатки пиридина. Органический слой сушили и фильтровали, применяя Na₂SO₄, и затем упаривали в вакууме. Концентрированный продукт реакции очищали колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение В-1 (686 мг, 90%).

2) стадия 2

Соединение В-1 (300 мг, 1,00 ммоль) добавляли к уксусному

ангидриду (3 мл), и затем добавляли к ним по каплям дымящую азотную кислоту (0,20 мл, 2,00 ммоль) при 0°C. Продукт реакции перемешивали в течение 1 часа, и затем фильтровали. При этом, отфильтрованный твердый остаток представлял собой соединение В-2, и соединение промывали несколько раз гексаном, посредством этого получая соединение В-2 (217 мг, 63%).

^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 9,55 (с, 1H), 8,33 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,81-7,73 (м, 2H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 1H), 1,41 (д, $J=7,0$ Гц, 6H), 1,25 (д, $J=7,0$ Гц, 6H)

3) стадия 3

Соединение В-2 (500 мг, 1,45 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), и затем последовательно добавляли к ним Pd/C (50 мг) и гидразин (0,29 мл, 5,81 ммоль). Продукт реакции реагировал в течение 1 часа при 70°C. Продукт реакции охлаждали и фильтровали через целит при комнатной температуре, удаляя Pd/C. Фильтрат упаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение В-3 (232 мг, 51%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,02 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 2,85-2,83 (м, 1H), 1,31 (д, $J=7,0$ Гц, 6H)

LC-MS m/z 245,1 (M+1)

4) стадия 4

Уксусную кислоту (15 мл) добавляли к соединению В-3 (700 мг, 2,86 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником при перемешивании в течение трех часов. Уксусную кислоту удаляли упариванием в вакууме и очищали, применяя колоночную хроматографию на силикагеле, посредством этого получая соединение В-4 (575 мг, 89%).

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,30 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,60 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,35-3,28 (м, 1H), 1,46 (д, $J=7,0$ Гц, 6H)

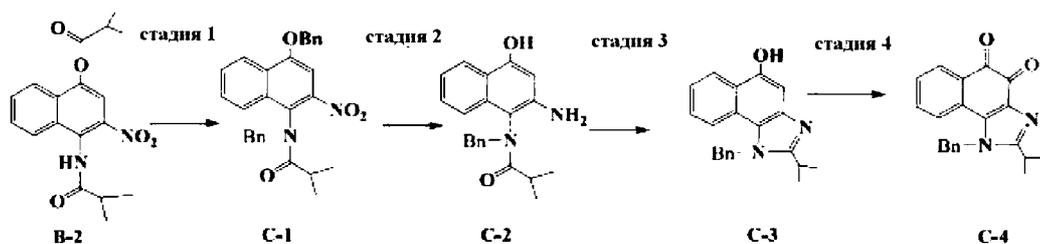
LC-MS m/z 227,0 (M+1)

5) стадия 5

Соединение В-4 (50 мг, 0,22 ммоль) растворяли в ДМФА (2,5 мл), и затем добавляли к ним IBX (159 мг, 0,26 ммоль). Продукт реакции реагировал в течение 1 часа при комнатной температуре. После добавления к нему EA, органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем очищали, применяя колоночную хроматографию, посредством этого получая соединение В-5 (47 мг, 89%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,96 (N-H, s, 1H), 8,06 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,26-3,17 (м, 1H), 1,45 (д, $J=7,0$ Гц, 6H)

Пример 2. [получение соединения 2]: 1-бензил-2-изопропил-1H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион



1) стадия 1

Ацетон (8 мл) добавляли к В-2 (429 мг, 1,56 ммоль), и затем добавляли к нему K_2CO_3 (538 мг, 3,9 ммоль), с последующим перемешиванием при комнатной температуре. Через 10 минут, добавляли по каплям к ним BnCl (0,45 мл, 3,9 ммоль) и оставляли реагировать в течение 18 часов при комнатной температуре. Добавляли к продукту реакции EA и дистиллированную воду для экстракции, и затем органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали, применяя эфир/гексан, и затем фильтровали, посредством этого получая соединение С-1 (332 мг, 47%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,67-7,44 (м, 7H), 7,28 (с, 1H), 7,20-7,00 (м, 5H), 5,33-5,23 (м, 3H), 4,64 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 2,27-2,21 (м,

^1H), 1,04 (д, $J=6,6$ Гц, 6H)

2) стадия 2

C-1 (200 мг, 0,44 ммоль) растворяли в EtOH (3 мл), и затем последовательно добавляли к нему Pd/C (20 мг) и гидразин (0,12 мл, 2,2 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником при перемешивании в течение одного часа при 70°C. Продукт реакции охлаждали и фильтровали через целит при комнатной температуре, удаляя Pd/C. Фильтрат упаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение C-2 (122 мг, 83%).

3) стадия 3

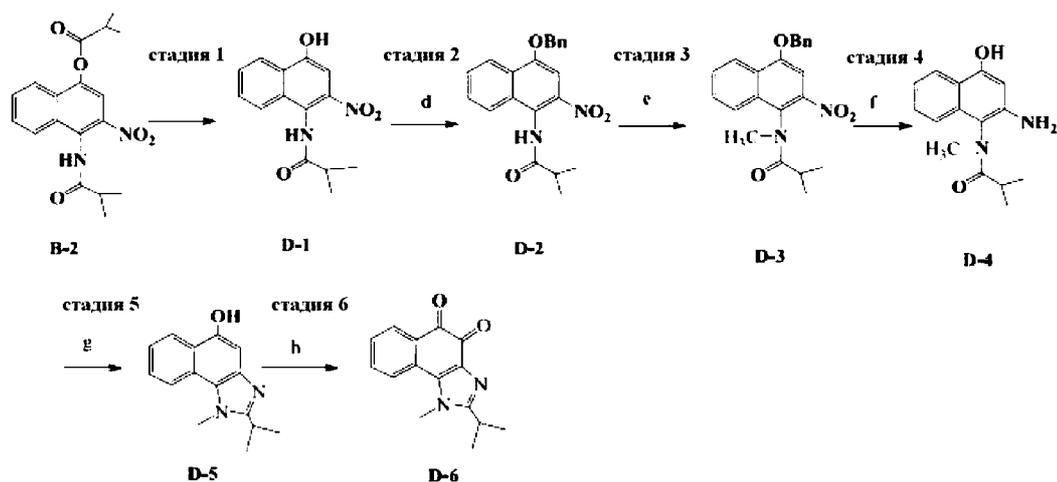
Уксусную кислоту (15 мл) добавляли к соединению C-2 (500 мг, 1,49 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником при перемешивании в течение 3,5 часов. Уксусную кислоту удаляли упариванием в вакууме, и продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение C-3 (298 мг, 63%).

4) стадия 4

Соединение C-3 (50 мг, 0,16 ммоль) растворяли в ДМФА (2,5 мл), и затем добавляли к ним IBX (113 мг, 0,19 ммоль). Продукт реакции реагировал в течение 1 часа при комнатной температуре. После добавления к нему EA, органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем очищали, применяя колоночную хроматографию, посредством этого получая соединение C-4 (41 мг, 81%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,08 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44–7,32 (м, 5H), 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 5,58 (с, 2H), 3,04–2,96 (м, 1H), 1,38 (д, $J=8,0$ Гц, 6H)

Пример 3. [получение соединения 3]: 2-изопропил-1-метил-1H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион



Стадия 1

V-2 (600 мг, 1,74 ммоль) растворяли в метаноле (8 мл), и затем добавляли к ним NaOMe (94 мг, 1,74 ммоль), с последующим перемешиванием в течение одного часа при комнатной температуре. Продукт реакции нейтрализовали, применяя 1 М HCl водный раствор, и затем экстрагировали, применяя EA. Органический слой сушили, фильтровали и упаривали в вакууме, применяя Na₂SO₄, и затем очищали, применяя колоночную хроматографию на силикагеле, посредством этого получая соединение D-1 (429 мг, 90%).

2) стадия 2

Ацетон (8 мл) добавляли к D-1 (429 мг, 1,56 ммоль), и затем добавляли к ним K₂CO₃ (538 мг, 3,9 ммоль), с последующим перемешиванием при комнатной температуре. Через 10 минут, добавляли к ним по каплям BnCl (0,18 мл, 1,56 ммоль) и оставляли реагировать в течение 12 часов при комнатной температуре. Добавляли к продукту реакции EA и дистиллированную воду для экстракции, и затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали, применяя эфир/гексан, и затем фильтровали, посредством этого получая соединение D-2 (380 мг, 67%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 10,14 (с, N-H, 1H), 8,31 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,78-7,74 (м, 2H), 7,59-7,37 (м, 6H), 5,41 (с, 2H), 2,79-2,75 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 6H);

3) стадия 3

D-2 (380 мг, 1,04 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), и затем добавляли к нему NaH (63 мг, 1,56 ммоль) при 0°C. Добавляли к ним по каплям CH₃I (0,10 мл, 1,56 ммоль), с последующим перемешиванием в течение двух часов. Добавляли к ним EA и дистиллированную воду для экстракции, и затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение D-3 (334 мг, 85%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 8,47-8,44 (м, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,75-7,71 (м, 2H), 7,57-7,42 (м, 6H), 5,34 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,16-2,12 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,6 Гц, 6H).

4) стадия 4

D-3 (500 мг, 1,45 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл), и затем последовательно добавляли к ним Pd/C (50 мг) и гидразин (0,29 мл, 5,81 ммоль) при 70°C, с последующим кипячением с обратным холодильником при перемешивании в течение одного часа. Продукт реакции охлаждали и фильтровали через целит при комнатной температуре, удаляя Pd/C. Фильтрат упаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение D-4 (232 мг, 51%).

5) стадия 5

Уксусную кислоту (15 мл) добавляли к соединению D-4 (700 мг, 2,86 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником при перемешивании в течение трех часов. Уксусную кислоту удаляли упариванием в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение D-5 (575 мг, 89%).

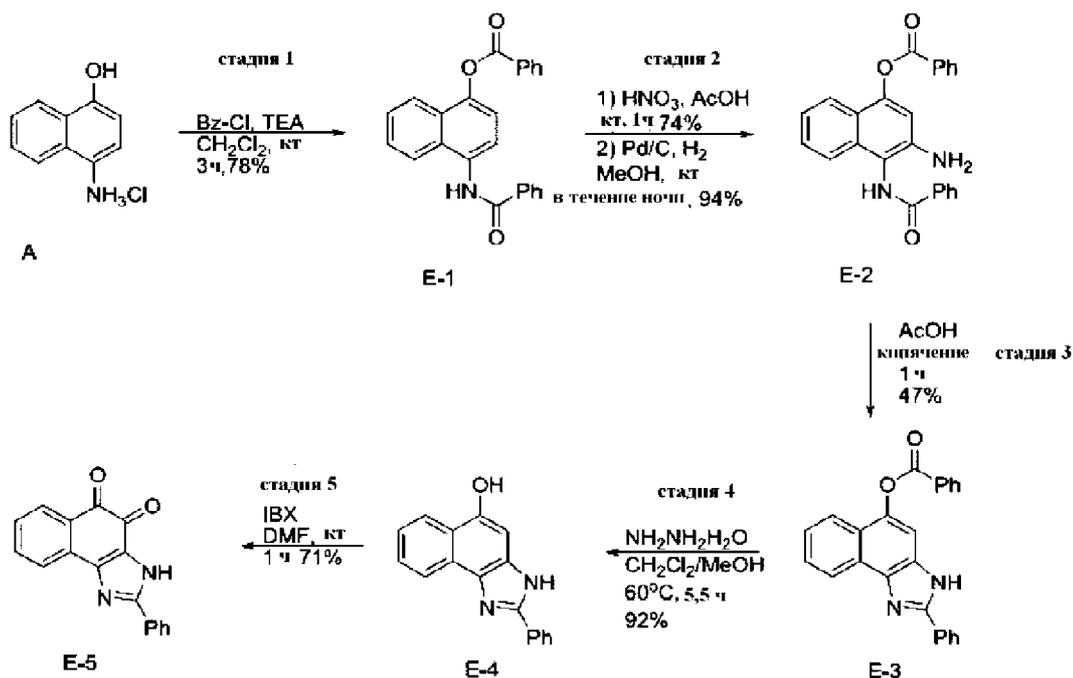
6) стадия 6

ДМФА (2,5 мл) добавляли к соединению D-5 (50 мг, 0,22 ммоль) и растворяли, и затем добавляли к ним IBX (159 мг, 0,26 ммоль). Продукт реакции реагировал в течение 1 часа при комнатной температуре. После добавления к нему EA, органический слой промывали насыщенным водным NaHCO₃.

Отделенный органический слой сушили над $MgSO_4$, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем очищали, применяя колоночную хроматографию, посредством этого получая соединение D-6 (47 мг, 89%).

1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,03 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,31-3,27 (м, 1H), 1,36 (д, $J=7,0$ Гц, 6H);

Пример 4. [получение соединения 4]: 2-фенил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион



Стадия 1

A (гидрохлорид 4-амино-1-нафтола, 2,0 г, 10,22 ммоль) растворяли в ХМ (хлористый метилен) (40 мл), и затем помещали в баню со льдом. К раствору добавляли триэтиламин (7,2 мл, 51,11 ммоль) и бензоилхлорид (1,8 мл, 15,33 ммоль), с последующим перемешиванием при комнатной температуре. Через один час, к нему дополнительно добавляли бензоилхлорид (0,8 мл, 7,16 ммоль), с последующим перемешиванием в течение двух дополнительных часов. После добавления к нему ХМ и дистиллированной воды, органический слой промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали.

Е-1: выход 78%

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,35–8,33 (м, 2H), 8,21 (уш.с, 1H), 8,04–7,93 (м, 5H), 7,73–7,68 (м, 1H), 7,64–7,51 (м, 7H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H)

2) стадия 2

Е-1 (3,86 г, 10,51 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (21 мл), и затем добавляли к ним 90% азотную кислоту (1 мл, 15,76 ммоль), с последующим перемешиванием в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляли к реакционному раствору дистиллированную воду, с последующим перемешиванием в ледяной бане в течение некоторого времени. Кристаллический продукт фильтровали, и затем промывали дистиллированной водой. Фильтрат экстрагировали, применяя ХМ, и сушили над Na_2SO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали. Продукт реакции сушили с ранее отфильтрованным твердым остатком.

Выход 74%

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 9,83 (с, 1H), 8,35–8,32 (м, 2H), 8,17–8,04 (м, 4H), 7,77–7,56 (м, 9H)

Продукт реакции, нитросоединение (3,1 г, 7,52 ммоль), растворяли в метаноле (75 мл), и затем добавляли к ним Pd/C (1,6 г, 0,75 ммоль), с последующим присоединением баллона, заполненного водородом. Осуществляли перемешивание в течение одного часа при комнатной температуре, и затем проводили фильтрование через целит. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали.

Е-2: выход 94%

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,31–8,26 (м, 2H), 8,00–7,96 (м, 2H), 7,86–7,76 (м, 2H), 7,72–7,62 (м, 2H), 7,59–7,46 (м, 6H), 7,44–7,39 (м, 2H)

3) стадия 3

Е-2 (2,67 г, 6,98 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (90 мл), и затем кипятили с обратным холодильником. Через один час, продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли к ним ХМ и насыщенный водный NaHCO_3 , доводя pH до 4–5. После экстракции, применяя ХМ, и затем сушки над

Na_2SO_4 , продукт реакции фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией и перекристаллизацией.

Е-3: выход 47%

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 8,45–8,42 (м, 2H), 7,84 (уш.с, 2H), 7,76 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,63 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,48 (уш.с, 2H), 7,35 (уш.с, 5H)

4) стадия 4

Е-3 (0,97 г, 2,66 ммоль) растворяли в ХМ (27 мл) и метаноле (26 мл), и затем добавляли к ним гидразингидрат (50~60%, 0,65 мл, 10,38 ммоль), с последующим перемешиванием при комнатной температуре. Через один час, продукт реакции нагревали до 60°C . Через приблизительно три часа, добавляли к ним дополнительный гидразингидрат (0,4 мл, 6,65 ммоль), с последующим перемешиванием. Через два часа, продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли к ним THF и DOWEX MAC-3. После фильтрования полученного в результате раствора, фильтрат упаривали в вакууме. К оставшемуся твердому остатку добавляли дистиллированную воду и фильтровали. Отфильтрованный твердый остаток промывали дистиллированной водой, и затем сушили.

Е-4: выход 92%

^1H ЯМР (300 МГц, MeOH-d^4): 8,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,12–8,09 (м, 2H), 7,61–7,42 (м, 5H), 7,07 (с, 1H)

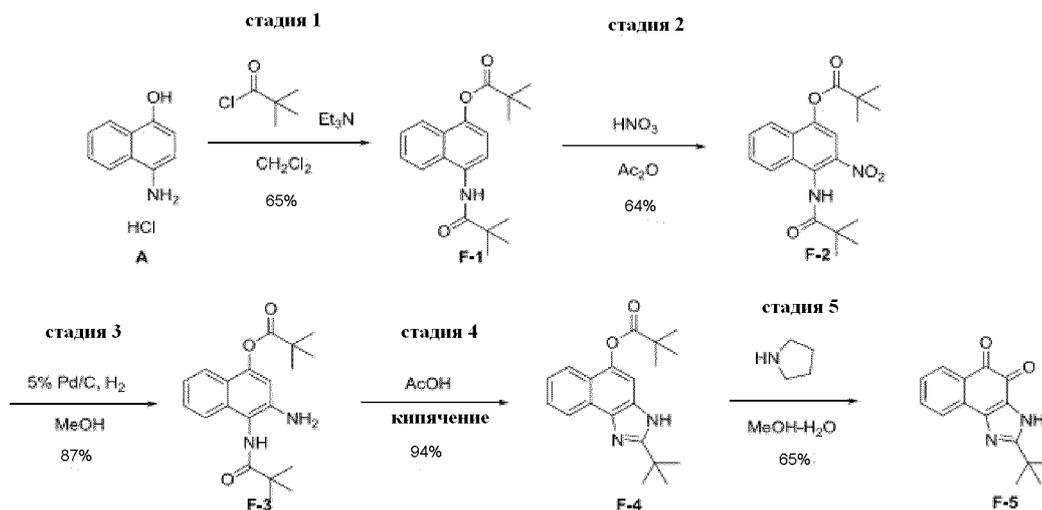
5) стадия 5

Е-4 (640 мг, 2,46 ммоль) растворяли в ДМФА (24,8 мл), и затем добавляли к ним IBX (1,84 г, 2,95 ммоль) в ледяной бане. Осуществляли перемешивание в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляли к ним ХМ и дистиллированную воду, и затем органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией и перекристаллизацией.

Е-5: выход 71%

^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6): 8,30–8,27 (м, 2H), 8,08 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,58–7,56 (м, 3H), 7,51 (т, $J=7,3$ Гц, 1H)

Пример 5. [получение соединения 5]: 2-трет-бутил-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион



1) стадия 1

А (гидрохлорид 4-амино-1-нафтола, 3 г, 15,33 ммоль) растворяли в ХМ (60 мл), и затем помещали в банку со льдом. Добавляли к раствору продукта реакции триэтиламин (11 мл, 76,65 ммоль) и пивалоилхлорид (4 мл, 33,73 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 1,5 часов при комнатной температуре. После добавления к нему ЕА и дистиллированной воды, органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:ЕА).

F-1: светло-розовый твердый остаток_3,2 г (65%)

2) стадия 2

F-1 (3,2 г, 9,8 ммоль) добавляли к уксусному ангидриду (33 мл), с последующим перемешиванием в ледяной бане. Добавляли к ним 90% азотную кислоту, с последующим перемешиванием в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли к реакционному раствору дистиллированную воду и ХМ, и затем органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем

фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

F-2: светло-желтый твердый остаток_2,3 г (64%)

3) стадия 3

F-2 (3,2 г, 8,6 ммоль) растворяли в метаноле (86 мл), с последующим добавлением Pd/C, с последующим присоединением баллона, заполненного водородом. Осуществляли перемешивание в течение одного часа при комнатной температуре, и затем проводили фильтрацию через целит. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA)

F-3: кремовый твердый остаток_2,57 г (87%)

4) стадия 4

F-3 (1,6 г, 4,85 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (97 мл), и затем кипятили с обратным холодильником. Через один час, продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли к ним EA и насыщенный водный NaHCO_3 , доводя pH до 4-5. Продукт реакции экстрагировали, применяя EA, и сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

F-4: кремовый твердый остаток_1,48 г (94%)

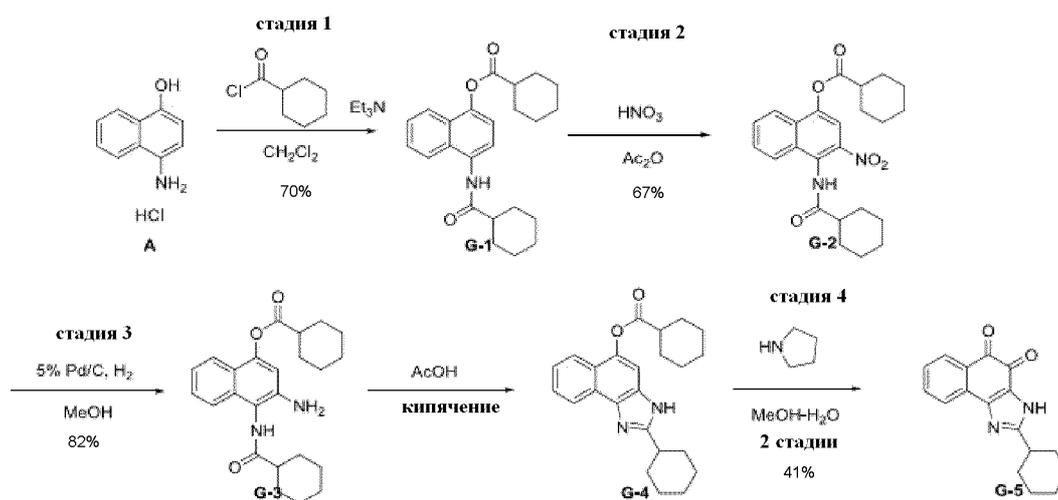
5) стадия 5

24 мл метанола, 12 мл дистиллированной воды и 0,5 мл пирролидина (3,08 ммоль) последовательно добавляли к F-4 (0,2 г, 0,62 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 2,5 часов при 55°C. Когда реакция завершилась, после добавления к ней дистиллированной воды, и затем добавления к ней 1 N HCl, доводя pH до приблизительно 2-3, продукт реакции экстрагировали, применяя ХМ. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:эфир).

F-5: Оранжевый твердый остаток_0,1 г (65%)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,37 (уш.с, 1H), 8,04-7,99 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 1,49 (с, 9H)

Пример 6. [получение соединения 6]: 2-циклогексил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион



1) Стадия 1

A (гидрохлорид 4-амино-1-нафтола, 1 г, 4,6 ммоль) растворяли в ХМ (20 мл), и затем помещали в баню со льдом. Добавляли к раствору продукта реакции триэтиламин (3,6 мл, 25,6 ммоль) и циклогексанкарбонилхлорид (2,1 мл, 15,33 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре. После добавления к нему EA и дистиллированной воды, органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

G-1: 1,2 г (70%)

2) стадия 2

G-1 (1,1 г, 2,9 ммоль) добавляли к уксусному ангидриду (15 мл), с последующим перемешиванием в ледяной бане. Добавляли к ним 90% азотную кислоту (0,17 мл, 3,5 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 40 минут при комнатной температуре. Добавляли к реакционному раствору дистиллированную воду и ХМ, и затем органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

G-2: 0,82 г (67%)

3) стадия 3

G-2 (1,27 г, 2,99 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл), и

затем добавляли к ним 0,64 г 5% Pd/C (10 моль%), с последующим присоединением баллона, заполненного водородом. Осуществляли перемешивание в течение одного часа при комнатной температуре, и затем проводили фильтрование через целит. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

G-3: 0,97 г (82%)

4) стадия 4

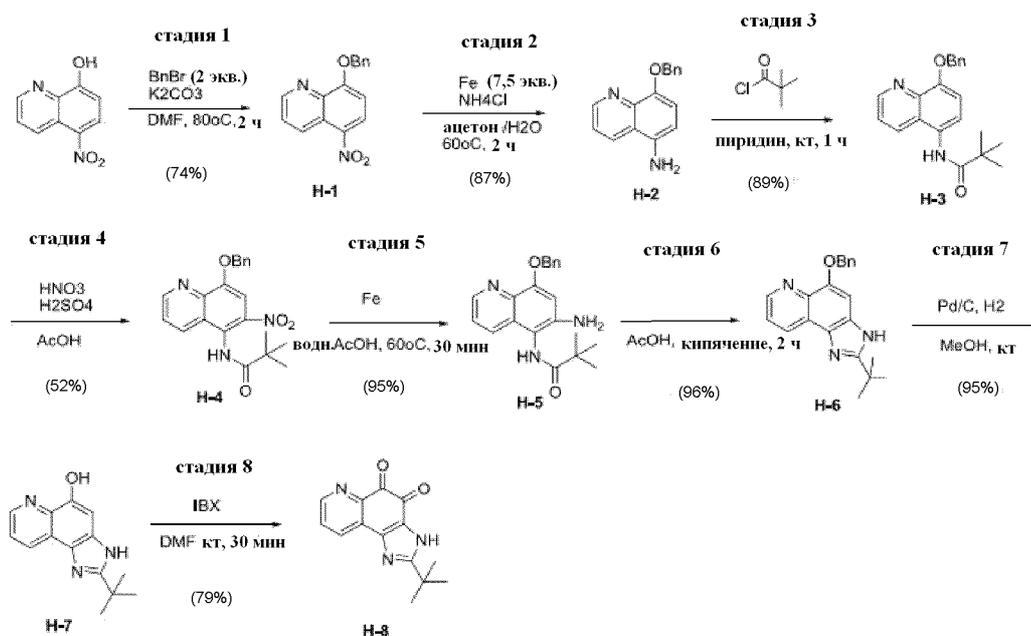
G-3 (0,56 г, 1,42 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (28 мл), и затем кипятили с обратным холодильником. Через один час, продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли к ним ХМ и насыщенный водный NaHCO₃ для нейтрализации. Продукт реакции экстрагировали, применяя ХМ, и сушили над MgSO₄, и затем упаривали в вакууме. Неочищенный реакционный продукт (G-4) применяли в следующей реакции.

57 мл метанола, 28 мл дистиллированной воды и 0,6 мл пирролидина (7,1 ммоль) последовательно добавляли к очищенному G-4, с последующим перемешиванием в течение 1,5 часов при 55°C. Когда реакция завершилась, после добавления дистиллированной воды, и затем 1 N HCl, доводя pH до приблизительно 2-3, продукт реакции экстрагировали, применяя ХМ. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:эфир).

G-5: 0,16 г (41%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,91 (уш.с, 1H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,15-1,32 (м, 10H)

Пример 7. [получение соединения 7]: 2-трет-бутил-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-4,5-дион



1) стадия 1

10 г 5-нитрохинолин-8-ола растворяли в 202 мл ДМФА (0,26 М), и затем добавляли к ним 21,8 г K_2CO_3 (3 экв.), с последующим перемешиванием в течение 40 минут при $70^\circ C$. Разбавленный раствор превращался в оранжевый осадок. Добавляли к ним при той же температуре 12,5 мл бензилбромид (2 экв.) и оставляли реагировать в течение 5 часов при $80^\circ C$. Когда реакция завершилась, продукт реакции разбавляли 800 мл ЕА, и затем промывали 700 мл H_2O приблизительно три раза. Слой ЕА обрабатывали $MgSO_4$, фильтровали и упаривали в вакууме, и затем осуществляли короткую колоночную хроматографию. (гексан:ХМ=2:1).

Н-1: светло-желтый твердый остаток: 10,93 г (74%)

2) стадия 2

496 мл ацетона (0,12М) и H_2O (0,5М) добавляли к 17,4 г Н-1, получая разбавленный раствор. Добавляли к ним NH_4Cl 20 г (6 экв.), и внутреннюю температуру доводили до $60^\circ C$, и затем добавляли к ним 16,8 г Fe (5 экв.), с последующим перемешиванием в течение 1,5 часов. Протекание реакции можно контролировать непосредственным нанесением пятна на ТСХ без обработки. Если реакция не завершилась, дополнительно добавляли к ним приблизительно два эквивалента Fe и подвергали реакции до исчезновения исходного соединения. Когда реакция

завершилась, продукт реакции фильтровали через целит и промывали ЕА. Фильтрат нейтрализовали, применяя водн. NaHCO_3 , и затем органический слой собирали, и водный слой промывали один раз ХМ. Слой ЕА и слой ХМ смешивали, и затем обрабатывали MgSO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Затем, продукт реакции очищали перекристаллизацией, применяя ХМ:эфир.

Н-2: светло-желтый твердый остаток: 13,588 г (87%)

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,98 (дд, $J=4,5$ Гц, 1,8 Гц, 1Н), 8,19 (дд, $J=9,0$ Гц, 1,8 Гц, 1Н), 7,52-7,45 (м, 2Н), 7,42 (дд, $J=8,4$ Гц, 3,9 Гц, 1Н), 7,39-7,22 (м, 3Н), 6,87 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 3,85 (уш.с, 2Н)

3) стадия 3

18 мл пиридина добавляли к Н-2 2,3 г (0,5М) и добавляли к ним по каплям при 0°C 1,25 мл пивалоилхлорида (1,1 экв.), и затем осуществляли перемешивание в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Когда реакция завершилась, добавляли к ним ЕА, и продукт реакции промывали несколько раз, удаляя пиридин. Слой ЕА упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией в смеси эфир:гексан.

Н-3: светло-серый твердый остаток: 3,1 г (89%)

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,98 (дд, $J=3,9$ Гц, 1,5 Гц, 1Н), 8,04 (дд, $J=8,4$ Гц, 1,5 Гц, 1Н), 7,51-7,43 (м, 5Н), 7,39-7,29 (м, 3Н), 6,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 5,43 (с, 2Н), 1,39 (с, 9Н)

4) стадия 4

82 мл AsOH (0,1 М) добавляли к 3,1 г Н-3 и добавляли к ним 0,48 мл HNO_3 (90% по массе) в ледяной бане, с последующим перемешиванием. К ним медленно добавляли по каплям 20 мл AsOH , содержащей 4 мл H_2SO_4 , и затем осуществляли перемешивание в течение 2,5 часов при комнатной температуре. Продукт реакции нейтрализовали, применяя водн. NaHCO_3 , и затем экстрагировали, применяя ЕА. Слой ЕА обрабатывали MgSO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме, и затем фильтровали перекристаллизацией из смеси эфир:гексан.

Н-4: кремовый твердый остаток: 1,83 г (52%)

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 9,10 (дд, $J=3,9$ Гц, 1,5 Гц, 1Н),

9,02 (с, 1H), 8,17 (дд, $J=9,0$ Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,42-7,33 (м, 3H), 5,48 (с, 2H), 1,42 (с, 9H)

5) стадия 5

90 мл ацетона (0,05M), 45 мл H_2O (0,1 M) и 9 мл $AsOH$ (0,5M) добавляли к Н-4 1,71 г, и внешнюю температуру доводили до $^{\circ}C$. Затем, добавляли порциями 1,2 г Fe (5 экв.), температуру повышали до $60^{\circ}C$, и осуществляли перемешивание в течение 30 минут. Продукт реакции фильтровали через целит, применяя ЕА, и затем нейтрализовали, применяя водн. $NaHCO_3$. Слой ЕА отделяли, обрабатывали $MgSO_4$, фильтровали и упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией из смеси эфир:гексан.

Н-5: серый твердый остаток: 1,5 г (95%)

6) стадия 6

54 мл $AsOH$ добавляли к Н-5 1,5 г, с последующим кипячением с обратным холодильником и перемешиванием в течение двух часов. Когда реакция завершилась, некоторое количество $AsOH$ удаляли упариванием в вакууме, и затем экстрагировали, применяя ЕА после нейтрализации, применяя водн. $NaHCO_3$. Слой ЕА обрабатывали $MgSO_4$, фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный реакционный продукт применяли в следующей реакции.

Н-6: неочищенный твердый остаток: 1,37 г (96%)

7) стадия 7

1,37 г Н-6 растворяли в 41 мл $MeOH$ (0,1 M), и затем добавляли к ним Pd/C 274 мг. После дегазирования, H_2 заполняли, с последующим перемешиванием в течение 5 часов при комнатной температуре. Когда реакция завершилась, твердый остаток, присутствующий в продукте реакции, полностью растворяли добавлением к нему ХМ, и затем реакционную смесь фильтровали через силикагель. Фильтрат упаривали в вакууме. Неочищенный реакционный продукт применяли в следующей реакции.

Н-7: неочищенный твердый остаток: 1,37 г (95%)

8) стадия 8

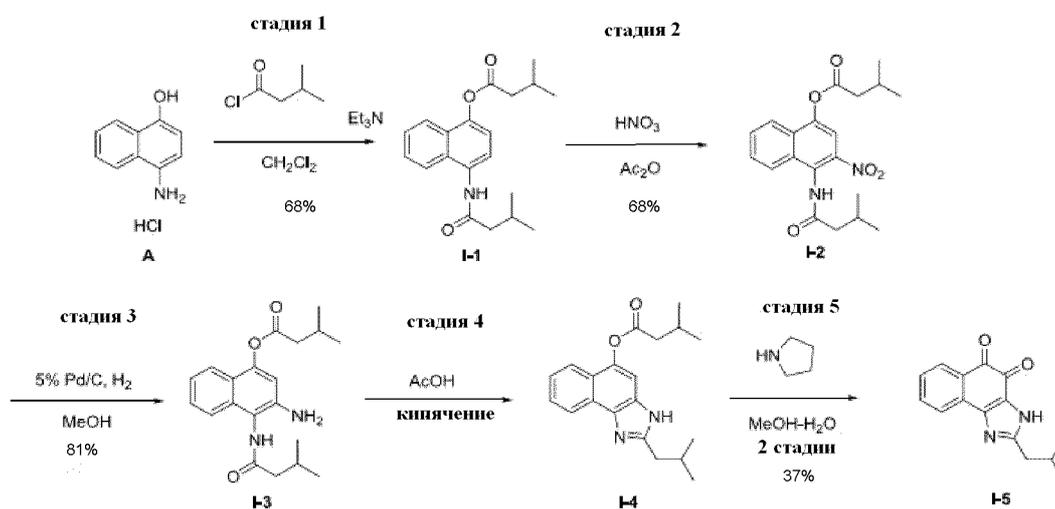
950 мг Н-7 растворяли в ДМФА 25 мл (0,16 M), и затем

добавляли к ним порциями 2,58 г 47% ИВХ. После перемешивания в течение одного часа при комнатной температуре и подщелачивания, применяя водн. NaHCO_3 , продукт реакции промывали несколько раз ЕА. Слой ЕА обрабатывали MgSO_4 , и затем фильтровали через силикагель. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем фильтровали после перекристаллизации, применяя эфир/гексан.

Н-8: светло-оранжевый твердый остаток: 790 мг (79%)

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 11,25 (с, 1H), 8,68 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=7,5$ Гц, 4,5 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H)

Пример 8. [получение соединения 8]



1) стадия 1

А (гидрохлорид 4-амино-1-нафтола, 3,5 г, 17,9 ммоль) растворяли в ХМ (36 мл), и затем помещали в баню со льдом. Добавляли к раствору продукта реакции триэтиламин (12,6 мл, 89,5 ммоль) и изовалерилхлорид 6,5 мл (53,7 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 3,5 часов при комнатной температуре. После добавления к ним ЕА и дистиллированной воды, органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:ЕА).

I-1: розовато-кремовый твердый остаток_3,6 г (68%)

2) стадия 2

I-1 (0,5 г, 1,53 ммоль) добавляли к уксусному ангидриду (8 мл), с последующим перемешиванием в ледяной бане. Добавляли к ним 0,09 мл 90% азотной кислоты (1,83 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут при комнатной температуре. Когда реакция завершилась, добавляли к реакционному раствору дистиллированную воду и ХМ, и затем органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

I-2: твердый остаток_ 0,39 г (68%)

3) стадия 3

I-2 (0,37 г, 0,99 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и ХМ (10 мл), и затем добавляли 5% Pd/C 0,2 г (10 моль%), с последующим присоединением баллона, заполненного водородом. Осуществляли перемешивание в течение двух часов при комнатной температуре, и затем проводили фильтрацию через целит. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA)

I-3: кремовый твердый остаток_0,27 г (81%)

4) стадия 4

I-3 (0,26 г, 0,76 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (15 мл, 0,05M), и затем кипятили с обратным холодильником. Через 30 минут, продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и затем упаривали в вакууме, максимально удаляя уксусную кислоту. Добавляли к ним EA и насыщенный водный NaHCO_3 , доводя pH до 4-5. Продукт реакции экстрагировали, применяя EA, и затем сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат применяли в следующей стадии сразу после его упаривания в вакууме (I-4: неочищенный).

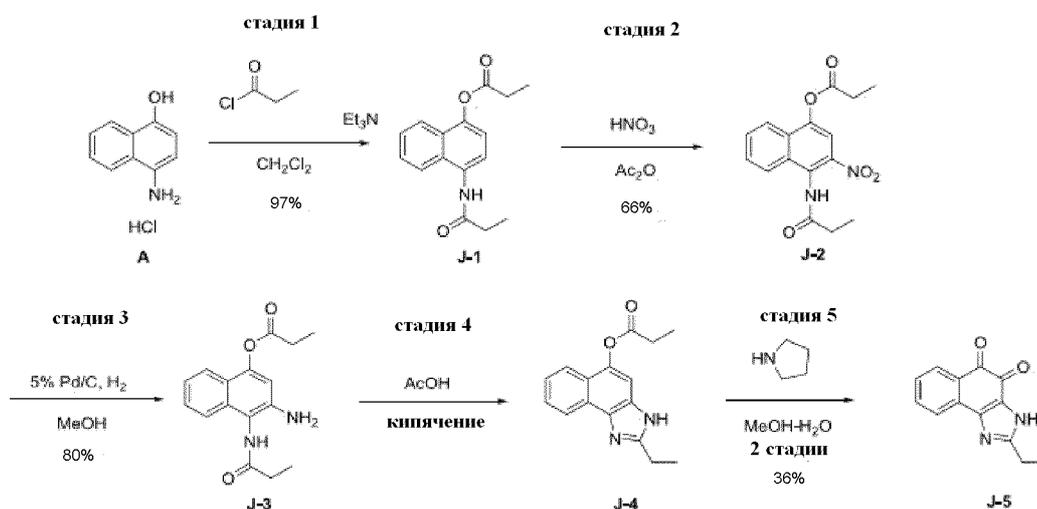
30 мл метанола, 15 мл дистиллированной воды и 0,2 мл пирролидина (2,28 ммоль) последовательно добавляли к неочищенному I-4 при комнатной температуре и перемешивали, и затем осуществляли перемешивание в течение 4 часов при внутренней температуре 44°C . Цвет продукта реакции постепенно изменялся на фиолетовый. Когда реакция завершилась, после

добавления дистиллированной воды, и затем 1 N HCl, доводя pH до приблизительно 2-3, продукт реакции экстрагировали, применяя ХМ. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:эфир).

I-5: красновато-коричневый твердый остаток_0,07 г (37%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,51 (уш.с, 1H), 8,05 (д, J=7,3Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,3Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,3Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5Гц, 1H), 2,77 (д, J=7,3Гц, 2H), 2,28-2,17 (м, 1H), 1,05 (д, J=7,0Гц, 6H)

Пример 9. [получение соединения 9]



1) стадия 1

А (гидрохлорид 4-амино-1-нафтола, 2 г, 10,22 ммоль) растворяли в ХМ (51 мл, 0,2М), и затем помещали в баню со льдом. Добавляли к раствору продукта реакции триэтиламин (7 мл, 51,1 ммоль) и добавляли к ним пропионилхлорид (2 мл, 22,5 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 1 часа при комнатной температуре. После добавления к нему ЕА и дистиллированной воды, органический слой промывали насыщенным водным NaHCO₃. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:ЕА).

J-1: светло-розовый твердый остаток_2,42 г (97%)

2) стадия 2

J-1 (2,4 г, 8,85 ммоль) добавляли к уксусному ангидриду

(44 мл, 0,2М), с последующим перемешиванием в ледяной бане. Добавляли к ним 0,5 мл 90% азотной кислоты (10,62 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 25 минут при комнатной температуре. Когда реакция завершилась, добавляли к реакционному раствору дистиллированную воду и ХМ, и затем органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

J-2: твердый остаток_1,85 г (66%)

3) стадия 3

J-2 (3 г, 9,48 ммоль) растворяли в метаноле (95 мл, 0,1 М) и ХМ (95 мл, 0,1 М), и затем добавляли к ним 2 г 5% Pd/C (10 моль%), с последующим присоединением баллона с водородом. Осуществляли перемешивание в течение 16,5 часов при комнатной температуре, и затем проводили фильтрацию через целит. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA)

J-3: кремовый твердый остаток_2,2 г (80%)

4) стадия 4

J-3 (2,15 г, 7,51 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (150 мл, 0,05М), и затем кипятили с обратным холодильником. Через 1,5 часа, продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и затем упаривали в вакууме, максимально удаляя уксусную кислоту. Добавляли к ним EA и насыщенный водный NaHCO_3 , доводя pH до 4-5. Продукт реакции экстрагировали, применяя EA, сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат применяли в следующей реакции непосредственно после его сушки в вакууме (J-4: неочищенный).

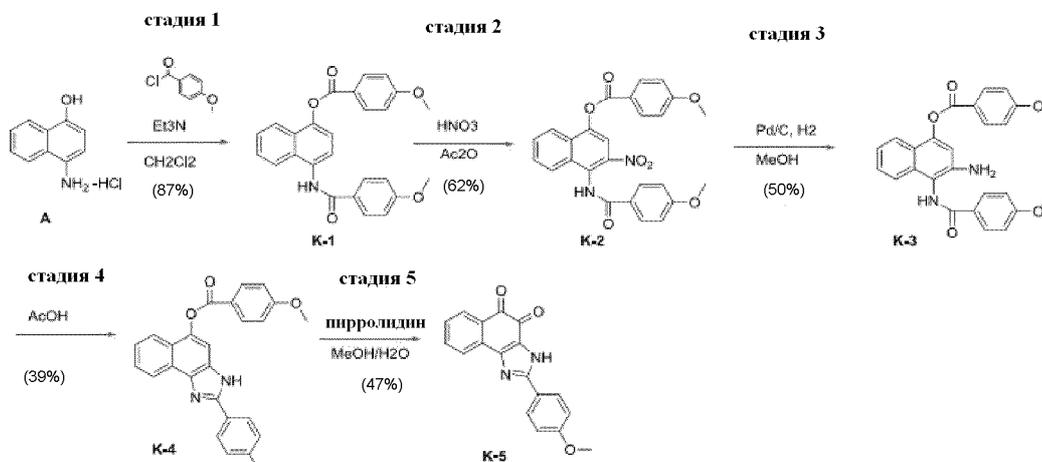
Последовательно добавляли к неочищенному J-4 метанол (300 мл, 0,025М), дистиллированную воду (150 мл, 0,05М) и пирролидин (5,6 мл, 67,6 ммоль), с последующим перемешиванием при комнатной температуре. Затем, осуществляли дополнительное перемешивание в течение 18 часов при внутренней температуре 44°C. Когда реакция завершилась, после добавления

дистиллированной воды, и затем 1 N HCl, доводя pH до приблизительно 2-3, продукт реакции экстрагировали, применяя ХМ. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:эфир).

Ж-5: темно-оранжевый твердый остаток 0,61 г (36%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,97 (д, J=6,6Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,3Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,0Гц, 1H), 2,96 (кв, J=7,3Гц, 2H), 1,45 (т, J=7,3Гц, 3H)

Пример 10. [получение соединения 10]



1) стадия 1

А (гидрохлорид 4-амино-1-нафтола, 2,5 г, 12,778 ммоль) растворяли в ХМ (26 мл, 0,5М), и затем помещали в банку со льдом. Добавляли к раствору продукта реакции триэтиламин (9,0 мл, 63,89 ммоль), и затем добавляли к ним 4-метоксибензоилхлорид (3,8 мл, 28,111 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 1 часа при комнатной температуре. После добавления к нему ЕА и дистиллированной воды, органический слой промывали насыщенным водным NaHCO₃. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:ЕА).

К-1: твердый остаток 4,757 г (87%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (д, J=9,0 Гц, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,98-7,92 (м, 5H), 7,57-7,48 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,1 Гц,

1H), 7,06-6,99 (м, 4H), 3,93 (с, 3H), 3,90 (с, 3H)

2) стадия 2

K-1 (4,7 г, 10,995 ммоль) добавляли к уксусному ангидриду (75 мл), с последующим перемешиванием в ледяной бане. Добавляли к ним 90% азотную кислоту (0,62 мл, 13,914 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 4 часов при комнатной температуре. Когда реакция завершилась, добавляли к реакционному раствору гексан/эфир, перемешивали, и затем фильтровали.

K-2: светло-желтый твердый остаток_3,21 г (62%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,81 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,15-8,10 (м, 1H), 8,07-8,02 (м, 4H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,92 (с, 3H).

3) стадия 3

K-2 (4,09 г, 8,657 ммоль) растворяли в метаноле (86 мл), ХМ (170 мл) и THF (86 мл), и затем добавляли к ним Pd/C 800 мг, с последующим присоединением баллона с водородом. После перемешивания в течение двух часов при комнатной температуре, и затем полного растворения продукта добавлением ДМФА, проводили фильтрацию через целит. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:ЕА)

K-3: кремовый твердый остаток_1,9 г (50%)

4) стадия 4

K-3 (1,9 г, 4,29 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (54 мл, 0,08M), и затем кипятили с обратным холодильником. Через один час, продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и затем фильтровали, удаляя нерастворимый твердый остаток. Фильтрат упаривали в вакууме. Добавляли к фильтрату ЕА и насыщенный водный NaHCO₃, и проводили экстракцию. Слой ЕА отделяли и сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем подвергали колоночной хроматографии. (ГЕКСАН:ХМ:ЕА=2:1:1)

K-4: твердый остаток_0,7 г (39%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,81-7,74 (м, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,35-7,20 (м, 3H), 7,09 (д, J=9,0

Гц, 2H), 6,82 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,82 (с, 3H)

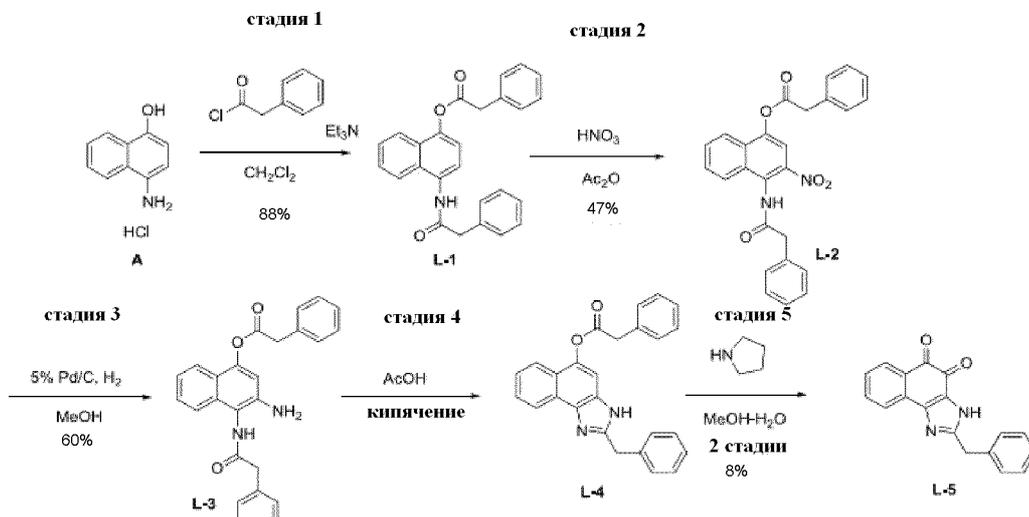
5) стадия 5

56 мл метанола, 28 мл дистиллированной воды и 0,68 мл пирролидина (8,245 ммоль) последовательно добавляли к К-4 (0,7 г, 1,649 ммоль) при комнатной температуре и перемешивании, и затем перемешивали в течение 6 часов при внутренней температуре 50°C. Когда реакция завершилась, после добавления дистиллированной воды, и затем 1 N HCl, доводя pH до приблизительно 2-3, продукт реакции экстрагировали, применяя ХМ. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:эфир).

К-5: красновато-коричневый твердый остаток_0,237 г (47%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,71 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H)

Пример 11. [получение соединения 11]



1) стадия 1

А (гидрохлорид 4-амино-1-нафтола, 3 г, 15,33 ммоль) растворяли в ХМ (77 мл, 0,2М), и затем помещали в баню со льдом. Добавляли к раствору триэтиламин (11 мл, 76,67 ммоль) и фенилацетилхлорид (4,5 мл, 33,73 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 3,5 часов при комнатной температуре. После добавления к нему ЕА и дистиллированной воды,

органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

L-1: кремовый твердый остаток_4,8 г (88%)

2) стадия 2

L-1 (1,37 г, 3,46 ммоль) добавляли к уксусному ангидриду (17 мл, 0,2М), с последующим перемешиванием в ледяной бане. Добавляли к ним 0,2 мл 90% азотной кислоты (4,16 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 2 часов при комнатной температуре. Когда реакция завершилась, добавляли к реакционному раствору дистиллированную воду и ХМ, и затем органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

L-2: светло-желтый твердый остаток_0,72 г (47%)

3) стадия 3

L-2 (0,7 г, 1,59 ммоль) растворяли в метаноле (16 мл, 0,1 М) и ХМ (16 мл, 0,1 М), и затем добавляли к ним 0,34 г 5% Pd/C (10 моль%), с последующим присоединением баллона, заполненного водородом. Осуществляли перемешивание в течение 1,5 часов при комнатной температуре, и затем проводили фильтрование через целит. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

L-3: коричневый твердый остаток_0,39 г (60%)

4) стадия 4

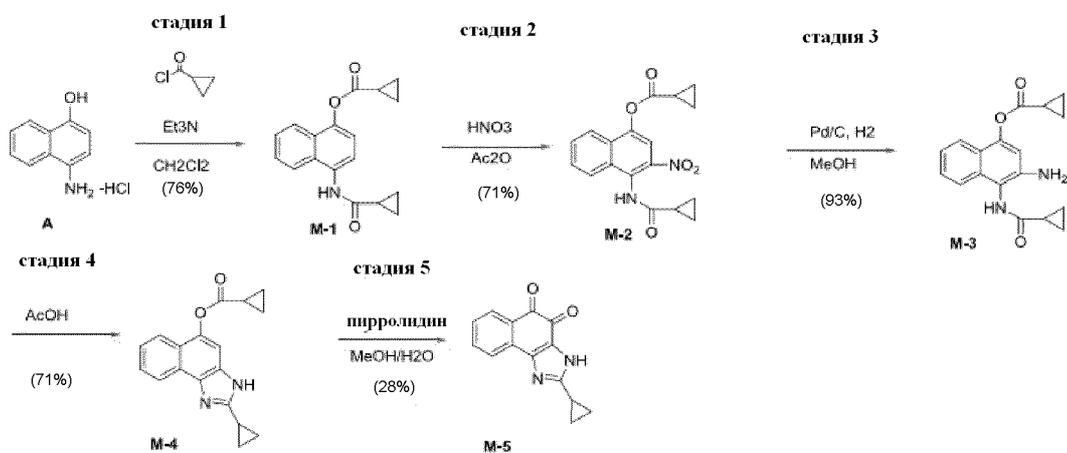
L-3 (0,37 г, 0,9 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (18 мл, 0,05 М), и затем кипятили с обратным холодильником. Через один час, продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и затем упаривали в вакууме, максимально удаляя уксусную кислоту. Добавляли к ним EA и насыщенный водный NaHCO_3 , доводя pH до 4-5. Продукт реакции экстрагировали, применяя EA, и сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат применяли в следующей реакции непосредственно после его сушки в вакууме (L-4: неочищенный).

Последовательно добавляли к неочищенному L-4 метанол (36 мл, 0,025M), дистиллированную воду (18 мл, 0,05M) и пирролидин (1,4 мл, 16,2 ммоль) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием. Затем, осуществляли дополнительное перемешивание в течение 2 часов при внутренней температуре 44°C. Когда реакция завершилась, после добавления дистиллированной воды, и затем 1 N HCl, доводя pH до приблизительно 2-3, продукт реакции экстрагировали, применяя ХМ. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем выделяли, применяя препаративную ТСХ.

L-5: красновато-коричневый твердый остаток_0,02 г (8%)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ13,56 (уш.с, 1H), 7,85 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,7Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,7Гц, 2H), 7,33-7,20 (м, 4H), 4,08 (с, 2H)

Пример 12. [получение соединения 12]



1) стадия 1

A (гидрохлорид 4-амино-1-нафтола, 4 г, 20,44 ммоль) растворяли в ХМ (60 мл), и затем помещали в баню со льдом. Добавляли к раствору продукта реакции триэтиламин (14,3 мл, 102,22 ммоль) и циклопропилкарбонилхлорид (4 мл, 44,978 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 2 часов при комнатной температуре. После добавления к нему EA и дистиллированной воды, органический слой промывали насыщенным водным NaHCO₃. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄,

и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:EA).

М-1: светло-розовый твердый остаток_4,6 г (76%)

2) стадия 2

М-1 (4 г, 13,54 ммоль) добавляли к уксусному ангидриду (68 мл), и затем перемешивали в ледяной бане. Добавляли к ним 90% азотную кислоту (0,7 мл, 14,9 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут при комнатной температуре. Когда реакция завершилась, добавляли к реакционному раствору гексан/эфир и перемешивали, с последующим фильтрованием.

М-2: кремовый твердый остаток_3,26 г (71%)

3) стадия 3

М-2 (3,2 г, 9,4 ммоль) растворяли в метаноле (94 мл) и ХМ (94 мл), и затем добавляли к ним Pd/C 640 мг, с последующим присоединением баллона, заполненного водородом. Осуществляли перемешивание в течение двух часов при комнатной температуре, и затем проводили фильтрование в течение двух часов, применяя силикагель. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (эфир)

М-3: кремовый твердый остаток_2,7 г (93%)

4) стадия 4

М-3 (2,7 г, 8,695 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (108 мл), и затем кипятили с обратным холодильником. Через 1,5 часа, продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и затем упаривали в вакууме, максимально удаляя уксусную кислоту. Для нейтрализации, после добавления к нему насыщенный водный NaHCO_3 , продукт реакции экстрагировали, применяя EA, сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (гексан/эфир)

М-4: твердый остаток_1,8 г (71%)

5) стадия 5

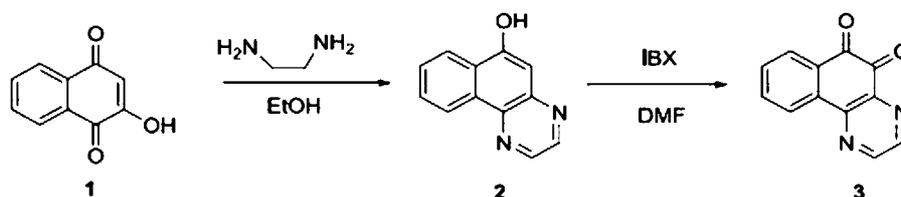
Последовательно добавляли к М-4 (1,7 г, 5,815 ммоль) 246 мл метанола, 123 мл дистиллированной воды и 2,5 мл пирролидина (30,787 ммоль) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием. Затем, осуществляли дополнительное перемешивание в течение 4 часов при внутренней температуре

45°C. После добавления дистиллированной воды, и затем 1 N HCl, доводя pH до приблизительно 2-3, продукт реакции экстрагировали, применяя ХМ. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (ГЕКСАН:эфир).

М-5: оранжевый твердый остаток_0,39 г (28%)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 13,35 (уш.с, 1H), 7,84 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,15-0,90 (м, 4H)

Пример 13. [получение соединения 13]



1) стадия 1

К 2-гидрокси-1,4-нафтохинону (0,1 г, 0,57 ммоль) добавляли 19 мл этанола и перемешивали при комнатной температуре. Добавляли к нему 0,12 мл этилендиамина (1,72 ммоль) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием в течение 18 часов. После добавления к ним ЕА и дистиллированной воды, слой ЕА промывали, применяя NaHCO₃ (водн.). Слой ЕА обрабатывали MgSO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией (ГЕКСАН:ЕА=4:1).

оранжевый твердый остаток 48%

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 9,16-9,13 (м, 1H), 8,74-8,71 (м, 2H), 8,40-8,37 (м, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,13 (с, 1H)

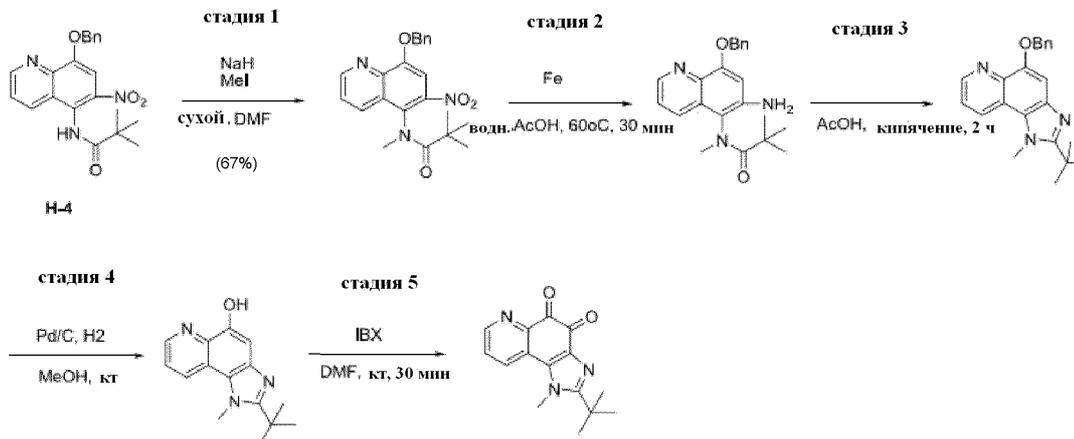
2) стадия 2

50 мл ДМФА добавляли к бензо[f]хиноксалин-6-олу 0,5 г (2,55 ммоль), и затем добавляли к ним IBX. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4,5 часов, добавляли к ним ЕА и водн. NaHCO₃, посредством этого получая соль. Соль удаляли фильтрованием, и затем фильтрат экстрагировали, применяя ЕА. Слой ЕА обрабатывали MgSO₄ и фильтровали через силикагель, и затем очищали перекристаллизацией (гексан/ЕА).

опалесцирующий твердый остаток 34%

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,88 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,68 (д, $J=7,9$ Hz 1H), 8,28 (д, $J=7,9$ Hz 1H), 7,90–7,84 (м, 1H), 7,70–7,65 (м, 1H)

Пример 14. [получение соединения 14]



Стадия 1

26 мл высушенного ДМФА добавляли к N-(8-(бензилокси)-6-нитрохинолин-5-ил) пиваламиду (Н-4) 1 г (2,236 ммоль). Добавляли к нему в ледяной бане NaH, и затем перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Добавляли к ним по каплям 0,2 мл MeI (3,43 ммоль), и затем перемешивали в течение 2,5 часов при комнатной температуре. Добавляли к ним EA, и продукт реакции промывали несколько раз водой. Слой EA обрабатывали MgSO_4 , фильтровали, и концентрировали в вакууме, и затем очищали, применяя колоночную хроматографию.

697 мг (67%)

2) стадия 2

Ацетон (7,5 мл), AcOH (0,75мл) и H_2O (3,7мл) добавляли к N-(8-(бензилокси)-6-нитрохинолин-5-ил)-N-метилпиваламиду (148 мг, 0,376 ммоль), и температуру повышали до 40–50°C. Добавляли к ним Fe, с последующим перемешиванием в течение 1,5 часов при 60°C–70°C. Проводили фильтрование через целит, удаляя Fe, и фильтрат экстрагировали добавлением EA и водн. NaHCO_3 . Слой EA обрабатывали MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, и затем неочищенный продукт реакции применяли в следующей

реакции.

Продукт реакции растворяли в AcOH (4,7мл), и затем кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение одного часа. После охлаждения, осуществляли упаривание в вакууме, с последующей очисткой, применяя колоночную хроматографию.

3) стадия 3

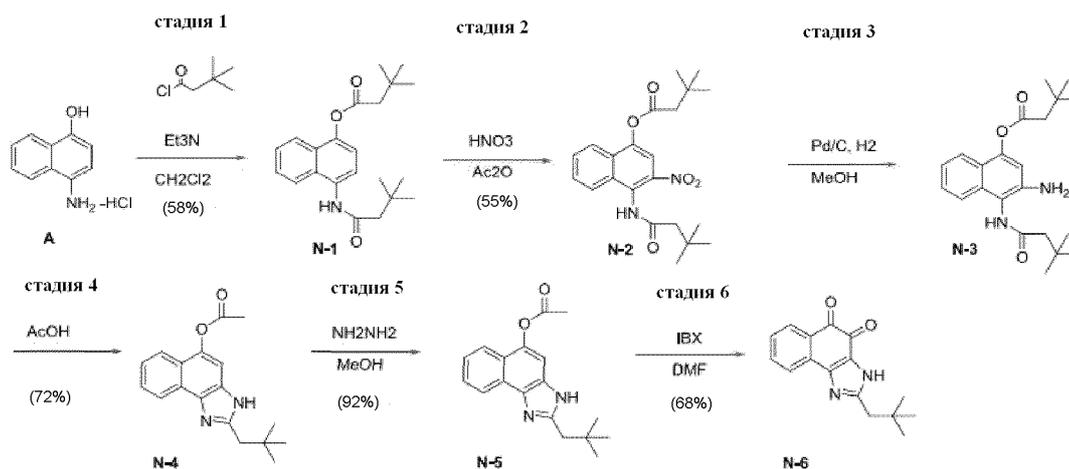
5-(бензилокси)-2-трет-бутил-1-метил-1H-имидазо[4,5-f]хинолин (0,1 г, 0,289 ммоль) растворяли в метаноле (5,7 мл), и затем добавляли к ним 20 мг Pd/C, с последующим присоединением баллона, заполненного водородом. Осуществляли перемешивание в течение 18 часов при комнатной температуре, и затем проводили фильтрование через целит. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем очищали, применяя колоночную хроматографию.

4) стадия 4

2-трет-бутил-1-метил-1H-имидазо[4,5-f]хинолин-5-ол (40 мг, 0,157 ммоль) растворяли в ДМФА (1,6 мл), и затем добавляли к ним IBX (103 мг, 0,172 ммоль). Осуществляли перемешивание в течение одного часа при комнатной температуре. Добавляли к ним ХМ и дистиллированную воду, и затем органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем очищали препаративной ТСХ и перекристаллизацией.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,75 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,1$ Гц, 4,8 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 1,75 (с, 9H)

Пример 15. [получение соединения 15] 2-неопентил-1H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион



1) стадия 1

A (гидрохлорид 4-амино-1-нафтола, 5 г, 25,56 ммоль) добавляли к пиридину (50 мл), и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. В ледяной бане, добавляли к ним по каплям *трет*-бутилацетилхлорид (10,65 мл, 76,68 ммоль), и затем перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Добавляли к ним EA, и pH доводили до приблизительно 6,5, применяя 1 М водный раствор HCl, с последующей промывкой несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали для упаривания в вакууме. Неочищенный N-1 очищали, применяя колоночную хроматографию на силикагеле, посредством этого получая N-1.

N-1: 5,26 г (58%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 7,89 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,82 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,53 (т, J=3,8 Гц, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 2,62 (с, 2H), 2,37 (с, 2H), 1,20 (с, 9H), 1,18 (с, 9H)

2) стадия 2

N-1 (3 г, 8,44 ммоль) добавляли к уксусному ангидриду (30 мл), и затем перемешивали в ледяной бане. Добавляли к ним 90% азотную кислоту (1,15 мл, 16,88 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 1 часа при 0°C. Когда реакция завершилась, добавляли к реакционному раствору гексан/эфир и перемешивали, и затем проводили фильтрование.

N-2: 1,84 г (55%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 9,54 (с, 1H), 8,26 (дд, J=7,1 Гц,

2,4Гц, 1Н), 8,02 (дд, J=6,9Гц, 2,2Гц, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,72-7,67 (м, 2Н), 2,74 (с, 2Н), 2,47 (с, 2Н), 1,19 (с, 9Н), 1,12 (с, 9Н)

3) стадия 3

N-2 (1,7 г, 4,25 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл), и затем добавляли к ним 170 мг Pd/C, с последующим присоединением баллона, заполненного водородом. Осуществляли перемешивание в течение 23 часов при комнатной температуре, и затем проводили фильтрование через силикагель. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали (эфир)_неочищенный N-3.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) 7,71 (т, J=7,1Гц, 2Н), 7,42 (т, J=7,7Гц, 1Н), 7,23 (т, J=7,7Гц, 1Н), 6,91 (с, 1Н), 2,63 (с, 2Н), 2,45 (с, 2Н), 1,19 (с, 18Н)

4) стадия 4

Неочищенный N-3 (1,78 г, 4,80 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (100 мл), и затем кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 24 часов. Продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и затем упаривали в вакууме, максимально удаляя уксусную кислоту. Добавляли к продукту реакции насыщенный водный раствор NaHCO₃ для нейтрализации, и затем продукт реакции экстрагировали, применяя EA, сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая N-4.

N-4: твердый остаток_1,23 г (72%)

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) 8,41 (д, J=8,0Гц, 1Н), 7,92 (д, J=8,4Гц, 1Н), 7,62 (т, J=7,1Гц, 1Н), 7,49 (т, J=7,1Гц, 1Н), 7,41 (с, 1Н), 2,83 (с, 2Н), 2,67 (с, 2Н), 1,20 (с, 9Н), 1,06 (с, 9Н)

5) стадия 5

N-4 (1,92 г, 5,45 ммоль) растворяли в метаноле (16 мл), и затем добавляли к ним гидразингидрат (50~60%, 0,40 мл, 10,9 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 13 часов при 40°C. Продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, и

затем упаривали в вакууме. Неочищенный N-5 очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

N-5: 1,27 г (92%)

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 8,26 (т, $J=9,0\text{Гц}$, 2H), 7,53 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 1H), 7,39 (т, $J=7,7\text{Гц}$, 1H), 6,99 (с, 1H), 2,78 (с, 2H), 1,05 (с, 9H)

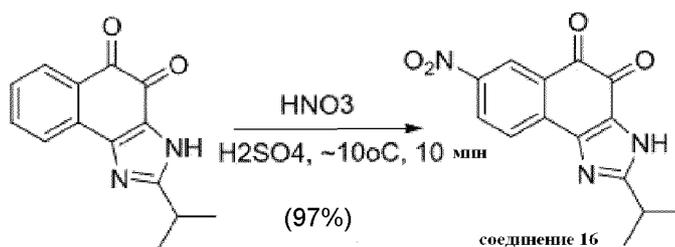
6) стадия 6

N-5 (1,27 г, 4,99 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл), и затем добавляли к ним IBX (1,84 г, 2,95 ммоль). Осуществляли перемешивание в течение одного часа при комнатной температуре, добавляли к ним ХМ и дистиллированную воду, и затем органический слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией и перекристаллизацией.

N-6: 915 мг (68%)

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 8,00 (д, $J=7,7\text{Гц}$, 1H), 7,91 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,67 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 7,44 (т, $J=7,7\text{Гц}$, 1H), 2,69 (с, 2H), 1,05 (с, 9H)

Пример 16. [получение соединения 16]

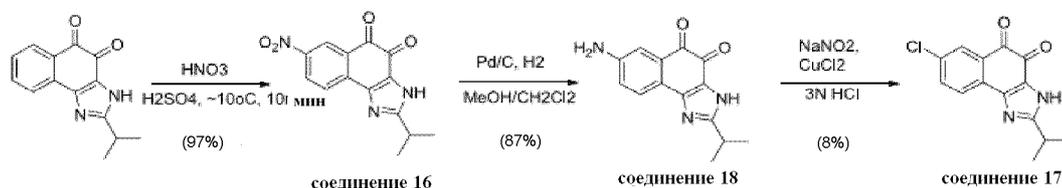


После помещения колбы в ледяную баню, добавляли в колбу H_2SO_4 (0,5 М, 4,16 мл). Добавляли в нее порциями 2-изопропил-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион (500 мг, 2,081 ммоль) и перемешивали для однородного перемешивания. Добавляли к ним 90% азотную кислоту, с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Продукт реакции выливали в ледяную воду, и затем нейтрализовали, применяя NaHCO_3 , посредством этого получая оранжевый твердый остаток. Отфильтрованный твердый остаток промывали несколько раз водой.

Оранжевый твердый остаток: 577 мг (97%)

¹H ЯМР (300 МГц, небольшое количество CDCl₃+DMSO) δ 13,43 (уш.с, 1H), 8,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=8,4 Гц, 2,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,23–3,14 (м, 1H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 6H)

Пример 17. [получение соединения 17]

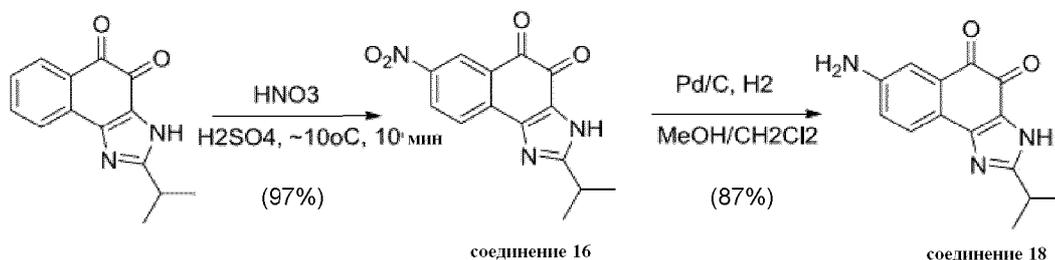


Соединение 18 (70 мг, 0,275 ммоль) добавляли к 3 N HCl (2,7 мл) и перемешивали в течение 3 минут при комнатной температуре. NaNO₂ (27 мг, 0,385 ммоль) растворяли в 0,5 мл воды, и затем медленно добавляли по каплям к реакционной смеси в ледяной бане. После дополнительного перемешивания в течение 3 минут, добавляли к ним CuCl₂, и затем перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Добавляли к ним для нейтрализации водн. NaHCO₃, и затем экстрагировали, применяя EA. Слой EA обрабатывали MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, и затем выделяли, применяя препаративную ТСХ.

Темно-красный твердый остаток: 6 мг (8%)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,83–7,71 (м, 3H), 3,11–3,02 (м, 1H), 2,96 (д, J=7,0 Гц, 6H)

Пример 18. [получение соединения 18]



Соединение 16 (570 мг, 2,0 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), ХМ (10 мл), и затем добавляли к ним 114 мг Pd/C, с последующим присоединением баллона, заполненного водородом. Осуществляли перемешивание в течение двух часов при комнатной температуре, и затем проводили фильтрование через силикагель. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали

(эфир/EA/гексан)

Сине-фиолетовый твердый остаток: 444 мг (87%)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,99 (уш.с, 1H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,02–2,96 (м, 1H), 1,27 (д, J=7,0 Гц, 6H)

Пример 19. [получение соединения 19]



Сухой CH_2Cl_2 (2,75 мл) добавляли к соединению 18 (70 мг, 0,275 ммоль), и затем добавляли к нему Et_3N (0,12 мл, 0,825 ммоль) и пиридин (2,75 мл). Добавляли к ним в ледяной бане Ac_2O (0,031 мл, 0,33 ммоль) и оставляли реагировать в течение 18 часов при комнатной температуре. Продукт реакции упаривали в вакууме, и затем экстрагировали добавлением ХМ и дистиллированной воды. Слой ХМ обрабатывали MgSO_4 , и затем фильтровали через силикагель. Фильтрат упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали, применяя EA/гексан, посредством этого получая соединение 19.

(40 мг, 49%)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 10,24 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,10–3,00 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,29 (д, J=7,0 Гц, 6H)

Пример 20 [получение соединения 20] и пример 21 [получение соединения 21]



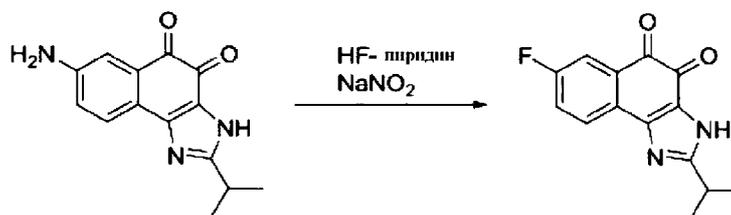
Сухой CH_2Cl_2 (2,75 мл) добавляли к соединению 18 (70 мг, 0,275 ммоль), и затем добавляли к нему Et_3N (0,12 мл, 0,825 ммоль). Добавляли к ним циклопропилкарбонилхлорид (0,031 мл, 0,33 ммоль) и оставляли реагировать в течение 2 часов в

ледяной бане. Добавляли к продукту реакции ХМ и дистиллированную воду и проводили экстракцию. Слой ХМ обрабатывали $MgSO_4$, и затем упаривали в вакууме. Осуществляли очистку, применяя колоночную хроматографию. Соединение 20: 10 мг (11%), соединение 21: 20 мг (19%)

Соединение 20: 1H ЯМР (300 МГц, небольшое количество $CDCl_3 + DMSO-d_6$) δ 13,06 (уш.с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,25-8,20 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,75-7,85 (м, 1H), 3,18 -3,11 (м, 1H), 1,80-1,74 (м, 1H), 1,38 (д, $J=7,0$ Гц, 6H), 1,08-0,98 (м, 2H), 0,86-0,80 (м, 2H)

Соединение 21: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,87 (уш.с, 1H), 3,35-3,26 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,67-1,59 (м, 1H), 1,49-1,45 (м, 2H), 1,40 (д, $J=7,0$ Гц, 6H), 1,33-1,24 (м, 2H), 1,16-1,11 (м, 2H), 0,95-0,89 (м, 2H)

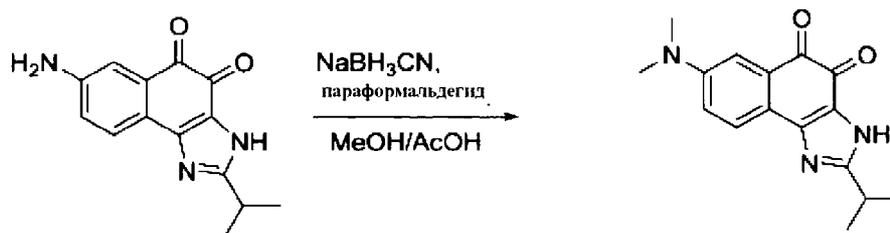
Пример 22. [получение соединения 22]



HF-Пиридин (2 мл) добавляли в коническую пробирку и добавляли к нему соединение 18 (100 мг, 0,392 ммоль) при $0^\circ C$, с последующим перемешиванием в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляли к ним $NaNO_2$ (38 мг, 0,549 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 15 минут при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов при $110^\circ C$, продукт реакции охлаждали. Добавляли к ним для экстракции воду и ХМ, и слой ХМ обрабатывали $MgSO_4$ и фильтровали через силикагель, с последующим упариванием в вакууме. Проводили перекристаллизацию, применяя ЕА/гексан.

59 мг (58%)

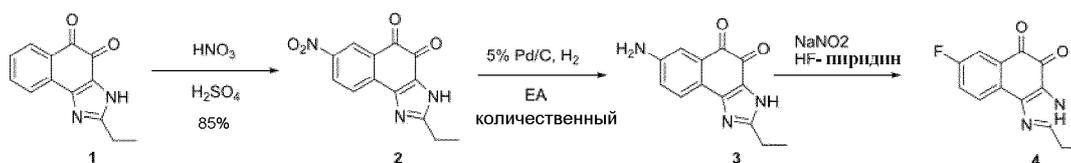
1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,87-7,82 (м, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 3,11-3,01 (м, 1H), 1,29 (д, $J=7,0$ Гц, 6H)

Пример 23. [получение соединения 23]

Соединение 18 (100 мг, 0,392 ммоль) и параформальдегид (26 мг, 0,86 ммоль) растворяли в MeOH, и затем перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляли к ним NaBH₃CN (54 мг, 0,86 ммоль), и затем добавляли к ним AcOH (0,5 мл), с последующим перемешиванием в течение 18 часов при комнатной температуре. Добавляли к ним для экстракции воду и ХМ, и слой ХМ обрабатывали MgSO₄, фильтровали через силикагель, и затем упаривали в вакууме. Для перекристаллизации применяли ЕА/гексан.

30 мг (27%)

¹H ЯМР (300 МГц, небольшое количество CDCl₃+DMSO-d₆) δ 12,82 (уш.с, 1H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,15-3,06 (м, 7H), 1,38 (д, J=7,0 Гц, 6H)

Примеры 24, 25 и 26 [получение соединений 24, 25 и 26]

Примеры 24, 25 и 26

H₂SO₄ охлаждали в ледяной бане, и затем добавляли в нее соединение 1 (1,76 г, 7,8 ммоль). Медленно добавляли к ним HNO₃ (90%) (0,44 мл, 9,33 ммоль), и затем дополнительно перемешивали в течение 30 минут. Реакционный раствор выливали на лед, и твердый остаток отфильтровывали. Твердый остаток промывали дистиллированной водой и ЕА.

Оранжевый твердый остаток 1,8 г (85%)

Пример 24: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 13,62 (уш.с, 1H), 8,45-8,44 (м, 2H), 8,00 (д, J=9,1 Гц, 1H), 2,76 (кв, J=7,7 Гц,

2H), 1,28 (т, J=7,7 Гц, 3H)

Соединение 2 растворяли в ЕА (63 мл), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (0,34 г, 10 моль%), с последующим перемешиванием в течение одного часа в атмосфере водорода. После фильтрования через целит, осуществляли очистку перекристаллизацией.

Сине-фиолетовый твердый остаток (количественный выход)

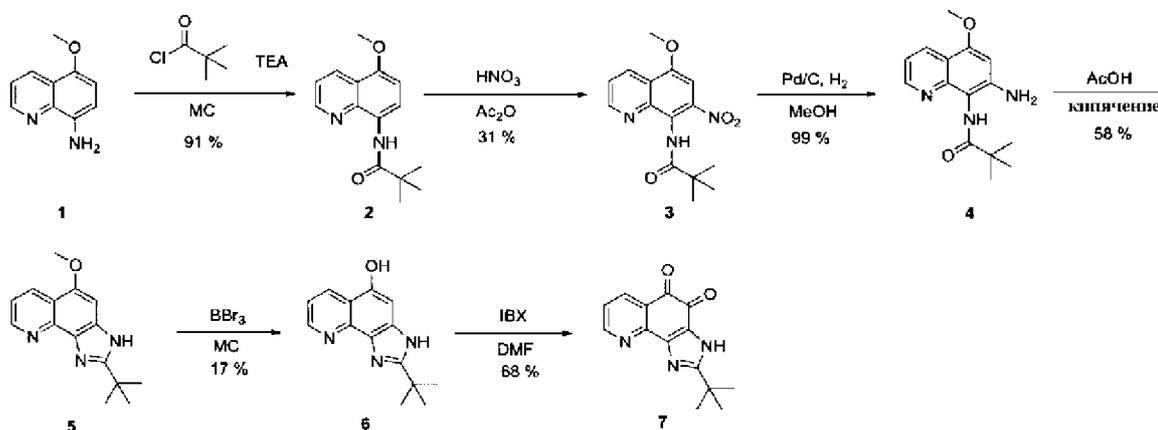
Пример 25: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,44 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,73 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,81 (уш с, 2H), 2,67 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,26-1,21 (м, 3H)

HF-Пиридин (2 мл) добавляли в коническую пробирку и добавляли к нему соединение 18 (100 мг, 0,392 ммоль) при 0°C, и затем осуществляли перемешивание в течение 15 минут. Добавляли к ним NaNO₂ (38 мг, 0,549 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 15 минут при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов при 110°C, продукт реакции охлаждали. Добавляли к ним для экстракции воду и ХМ, и слой ХМ обрабатывали MgSO₄ и фильтровали через силикагель, с последующим упариванием в вакууме. Для перекристаллизации применяли ЕА/гексан.

59 мг (58%)

Пример 26: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃+DMSOd6) δ 13,28 (уш.с, 1H), 7,95 -7,91 (м, 1H), 7,66 (дд, J=8,1 Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,31 (тд, J=7,8 Гц, 2,7 Гц, 1H), 2,83 (кв, J=7,8 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Пример 27. [получение соединения 27]



1->2

Соединение 1 (5-метоксихинолин-8-амин, 4,5 г, 25,83 ммоль) растворяли в хлористом метилене (125 мл), и затем добавляли к нему триэтиламин (2,16 мл, 77,50 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Медленно добавляли к продукту реакции пивалоилхлорид (2,9 мл, 31,00 ммоль), и затем перемешивали в течение 10 минут. Продукт реакции гасили водным раствором NaHCO_3 , и затем органический слой промывали водным раствором NaHCO_3 три раза. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, и затем упаривали в вакууме. Твердый остаток, выделенный перекристаллизацией, применяя ЕА и гексан, фильтровали, и затем сушили, посредством этого получая соединение 2 (6,05 г, 91%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,04 (уш с, N-H, 1H), 8,83-8,82 (дд, $J=4,2, 1,8$ Гц, 1H), 8,74-8,71 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,59-8,56 (дд, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,46-7,42 (дд, $J=8,4, 4,2$ Гц, 1H), 6,85-6,82 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,42 (с, 9H)

2->3

Соединение 2 (3,0 г, 11,61 ммоль) растворяли в Ac_2O (240 мл), и затем перемешивали в течение 20 минут в ледяной бане. Медленно добавляли к продукту реакции HNO_3 (0,58 мл, 12,19 ммоль). После гашения метанолом, осуществляли упаривание в вакууме. Концентрированный продукт реакции растворяли в ЕА, и затем промывали несколько раз водным раствором NaHCO_3 . Слой ЕА сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, и затем упаривали в вакууме. Концентрированный продукт реакции максимально растворяли, и затем фильтровали через короткую колоночную хроматографию на силикагеле и промывали ХМ, удаляя пятно с $R_f=0,3$. Фильтрат упаривали в вакууме, и твердый остаток, выделенный перекристаллизацией, применяя ХМ и гексан, фильтровали и сушили. Как результат, получали соединение 3 (1,2 г, 34%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,61 (уш с, N-H, 1H), 8,94-8,91 (дд, $J=4,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,58-8,54 (дд, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,60-7,55 (дд, $J=8,4, 4,2$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 1,42 (с, 9H)

3->4

Соединение 3 (1,0 г, 3,30 ммоль) растворяли в MeOH/ХМ (33 мл/33 мл), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (0,35 г, 0,165 ммоль). Продукт реакции дегазировали, и затем помещали в 1 атмосферу H_2 , с последующим перемешиванием в течение 18 часов при комнатной температуре. Pd/C удаляли фильтрованием через целит, и затем осуществляли короткую колоночную хроматографию на силикагеле, удаляя примеси. Затем, осуществляли упаривание в вакууме, посредством этого получая соединение 4 (0,9 г, выход 99%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,26 (уш с, N-H, 1H), 8,71-8,69 (дд, $J=4,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,37-8,33 (дд, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,18-7,13 (дд, $J=8,4, 4,2$ Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,98 (уш с, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,45 (с, 9H)

4->5->6

Соединение 4 (950 мг, 3,476 ммоль) растворяли в AcOH (70 мл), и затем кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. AcOH максимально удаляли упариванием в вакууме (неочищенное соединение 5). Концентрированный продукт реакции растворяли в 48% водн. HBr (35 мл), и затем кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. Температуру продукта реакции понижали, применяя баню со льдом, и затем его pH доводили до 7, применяя водный раствор 2N NaOH. Выделенный твердый остаток фильтровали и промывали водой несколько раз. Полученный твердый остаток сушили, посредством этого получая соединение 5 (710 мг, 84%, выход 2 стадии).

Соединение 5 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,29 (уш с, N-H, 1H), 8,83 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41-7,36 (дд, $J=8,4, 4,5$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 1,55 (с, 9H)

Соединение 6 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87-8,86 (дд, $J=4,5, 1,5$ Гц, 1H), 8,69-8,66 (дд, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,44-7,40 (дд, $J=8,4, 4,5$ Гц, 1H), 1,57 (с, 9H)

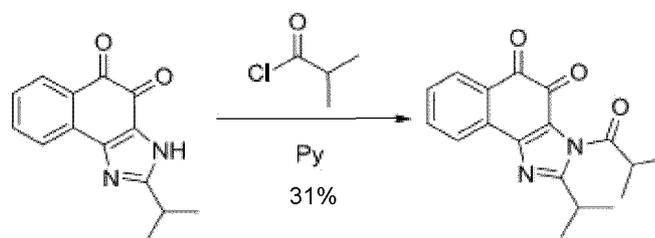
6->7

Соединение 6 (700 мг, 2,9 ммоль) растворяли в ДМФА (60 мл), и затем температуру раствора продукта реакции понижали,

применяя баню со льдом, и осуществляли перемешивание в течение 30 минут. Добавляли к продукту реакции 47% ИВХ (4,15 г, 10,4 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Продукт реакции разбавляли ЕА, и затем промывали несколько раз водным раствором NaHCO_3 . Слой ЕА сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, и затем упаривали в вакууме. Концентрированный продукт реакции перекристаллизовывали, применяя ЕА и гексан, посредством этого получая соединение 7 (500 мг, 68%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,85-8,83 (дд, $J=4,8$, 1,5Гц, 1H), 8,28-8,25 (дд, $J=7,8$, 1,5Гц, 1H), 7,37-7,33 (дд, $J=7,8$, 4,8Гц, 1H), 1,54 (с, 9H)

Пример 28. [получение соединения 28]

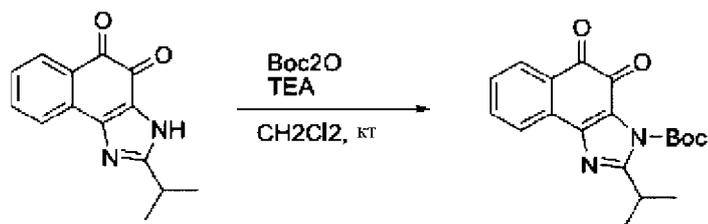


В ледяной бане, соединение 1 (0,1 г, 0,42 ммоль) растворяли в пиридине (0,84 мл, 0,5 М). Медленно добавляли к нему изобутирилхлорид (53 мкл, 0,5 ммоль), и затем перемешивали в течение одного часа в атмосфере азота. После добавления к реакционному раствору ХМ и дистиллированной воды, проводили несколько раз экстракцию. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Оранжевый твердый остаток 41 мг (31%)

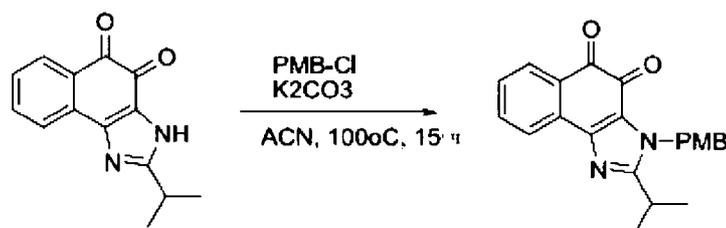
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,10-8,06 (м, 2H), 7,67 (т, $J=7,5$ Гц, 7,7 Гц, 1H) 7,46 (т, $J=7,7$ Гц, 7,7 Гц, 1H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,18-3,11 (м, 1H), 1,42 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 1,27 (д, $J=6,6$ Гц, 6H)

Пример 29. [получение соединения 29]



Исходное соединение (500 мг, 2,081 ммоль) растворяли в THF (0,2 М, 10 мл), и затем последовательно добавляли к нему TEA (0,44 мл, 3,121 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (0,52 мл, 2,289 ммоль) и DMAP (50 мг), с последующим перемешиванием в течение 15 часов при комнатной температуре. После отгонки в вакууме, 594 мг светло-оранжевого твердого остатка (84%) получали короткой колоночной хроматографией (гексан:EA=5:1).

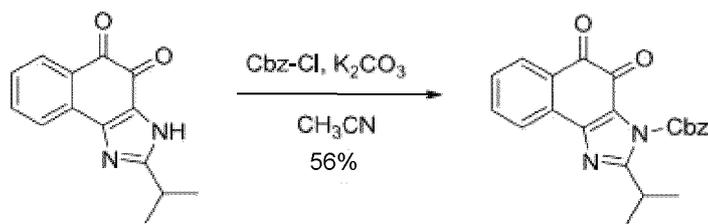
Пример 30. [получение соединения 30]



Пример 1

CAN (6,2 мл, 0,2 М) и K_2CO_3 (518 мг, 3,747 ммоль) добавляли к исходному соединению (300 мг, 1,249 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем, добавляли к ним PMB-Cl и кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 15 часов. Добавляли к продукту реакции воду, и затем продукт реакции экстрагировали, применяя EA. Отделенный органический слой сушили над $MgSO_4$, и затем фильтрат упаривали в вакууме. Для перекристаллизации, применяли гексан/EA, посредством этого получая 400 мг оранжевого твердого остатка (89%).

Пример 31. [получение соединения 31]



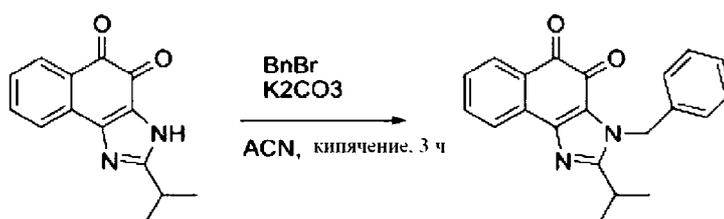
Пример 1

В ледяной бане соединение 1 (0,5 г, 2,08 ммоль) растворяли в CH_3CN (10 мл). Добавляли к нему K_2CO_3 (0,9 г, 6,24 ммоль), и затем перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли к ним бензилхлорформат (0,36 мл, 1,2 ммоль), и затем кипятили с обратным холодильником в течение 21 часа. Добавляли к ним EA и дистиллированную воду, и затем промывали несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Красный твердый остаток 0,44 г (56%)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,04–8,01 (м, 2H), 7,61 (т, $J=7,7$ Гц, 8,2 Гц, 1H), 7,41–7,15 (м, 6H), 5,59 (с, 2H), 3,08–3,04 (м, 1H), 1,31 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)

Пример 32. [получение соединения 32]



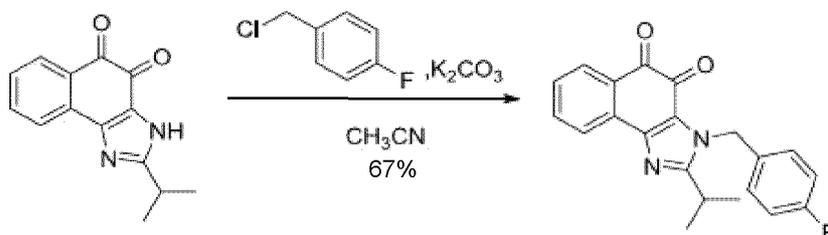
Пример 1

CAN (2 мл, 0,2 М) добавляли к исходному соединению (100 мг, 0,413 ммоль). Последовательно добавляли к нему K_2CO_3 (172 мг, 1,248 ммоль) и бензилбромид (59 мкл, 0,499 ммоль) и кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 3 часов. После нейтрализации EA и водой, отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и отгоняли в вакууме, и затем фильтровали через силикагель. Фильтрат

очищали перекристаллизацией из эфира. выход 110 мг (80%)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,02 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,61 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,41–7,26 (м, 4H), 7,16 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,59 (с, 2H), 3,08–3,03 (м, 1H), 1,30 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

Пример 33. [получение соединения 33]



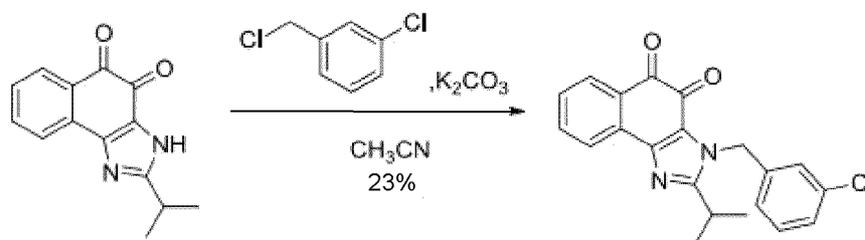
Пример 1

Соединение 1 (0,2 г, 0,83 ммоль) растворяли в CH_3CN (8,5 мл). Добавляли к нему K_2CO_3 (0,35 г, 2,5 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли к ним 4-фторбензилхлорид (0,12 мл, 1,0 ммоль), и затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Добавляли к ним ЕА и дистиллированную воду, и затем промывали несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

светло-оранжевый твердый остаток 0,19 г (67%)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,03–8,00 (м, 2H), 7,61–7,07 (м, 6H), 5,54 (с, 2H), 3,08–3,04 (м, 1H), 1,32 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)

Пример 34. [получение соединения 34]



Пример 1

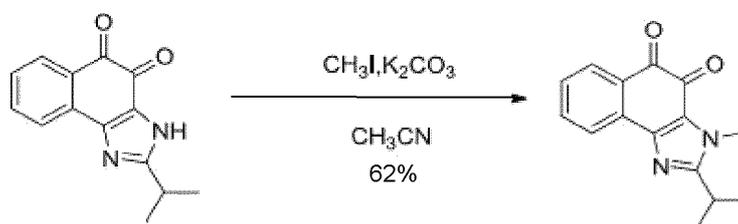
Соединение 1 (0,2 г, 0,83 ммоль) растворяли в CH_3CN (8,5 мл). Добавляли к нему K_2CO_3 (0,35 г, 2,5 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 10 минут при комнатной температуре.

Добавляли к ним 3-хлорбензилхлорид (0,13 мл, 1,0 ммоль), и затем кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Добавляли к ним ЕА и дистиллированную воду, и затем промывали несколько раз. Отделенный органический слой сушили над $MgSO_4$, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Красный твердый остаток 69 мг (23%)

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04–8,01 (м, 2H), 7,63–7,04 (м, 6H), 5,56 (с, 2H), 3,06–3,00 (м, 1H), 1,33 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)

Пример 35. [получение соединения 35]

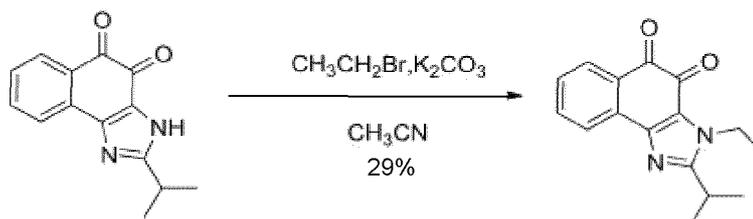


Соединение 1 (0,2 г, 0,83 ммоль) растворяли в CH_3CN (8,5 мл). Добавляли к нему K_2CO_3 (0,35 г, 2,5 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли к ним йодметан (65 мкл, 1,0 ммоль), и затем перемешивали в течение 2 часов при $80^\circ C$. Добавляли к ним ЕА и дистиллированную воду и промывали несколько раз. Отделенный органический слой сушили над $MgSO_4$, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Красный твердый остаток 0,13 г (62%)

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00–7,94 (м, 2H), 7,58 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,11–3,06 (м, 1H), 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)

Пример 36. [получение соединения 36]

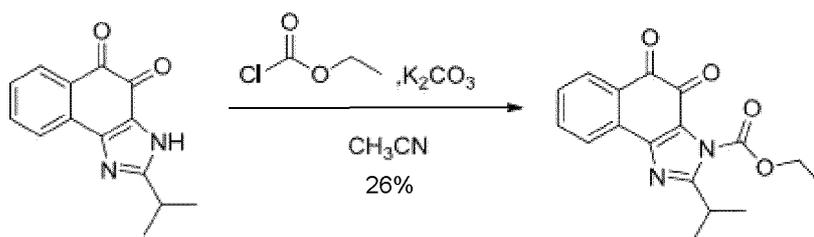


Соединение 1 (0,2 г, 0,83 ммоль) растворяли в CH_3CN (8,5 мл). Добавляли к нему K_2CO_3 (0,35 г, 2,5 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 10 минут при 80°C . Реакционный раствор охлаждали до 40°C , и затем добавляли к ним этилбромид (75 мкл, 1,0 ммоль) и дополнительно перемешивали при 80°C в течение 19 часов. Добавляли к ним ЕА и дистиллированную воду, и затем промывали несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Красный твердый остаток 64 мг (29%)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,02–7,98 (м, 2H), 7,60 (т, $J=7,5$ Гц, 7,7 Гц, 1H), 7,36 (т, $J=7,7$ Гц, 6,9 Гц, 1H), 4,33 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,10–3,06 (м, 1H), 1,44–1,42 (м, 9H)

Пример 37. [получение соединения 37]

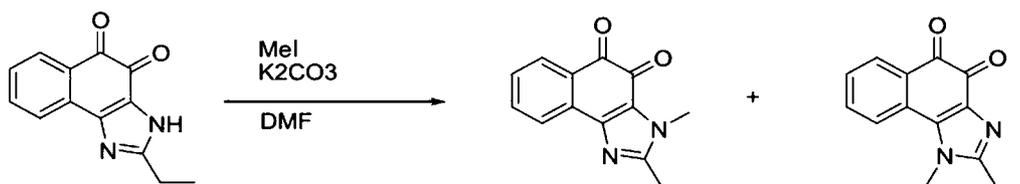


Соединение 1 (0,2 г, 0,83 ммоль) растворяли в CH_3CN (8,5 мл). Добавляли к нему K_2CO_3 (0,35 г, 2,5 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли к ним этилхлорформиат (0,11 мл, 1,16 ммоль), с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 30 минут. Затем, осуществляли промывку ЕА и дистиллированной водой несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Красный твердый остаток 67 мг (26%)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,09–8,05 (м, 2H), 7,66 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,52–3,47 (м, 1H), 1,48 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,43 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)

Примеры 38 и 39. [получение соединений 38 и 39]



Примеры 38 и 39

Пример 38: 2-этил-3-метил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

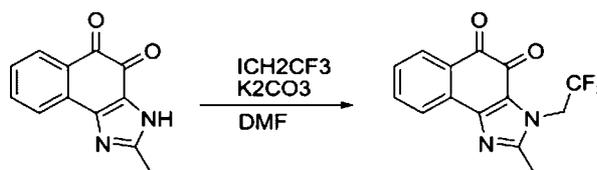
Пример 39: 2-этил-1-метил-1H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

2-этил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион (700 мг, 3,097 ммоль) растворяли в CAN. Добавляли к нему K_2CO_3 (1,28 г, 9,29 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут при комнатной температуре, и затем добавляли к ним MeI (0,27 мл, 4,33 ммоль) и кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение одного часа. Добавляли к продукту реакции EA/ H_2O для экстракции, и затем органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и отгоняли в вакууме. Наконец, осуществляли короткую колоночную хроматографию, посредством этого получая следующие соединения. Пример 38: 620 мг (83%), пример 39: 3 мг (4%)

Пример 38: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,81 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 1,42 (т, $J=7,8$ Гц, 1H)

Пример 39: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,83 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

Пример 40. [получение соединения 40]

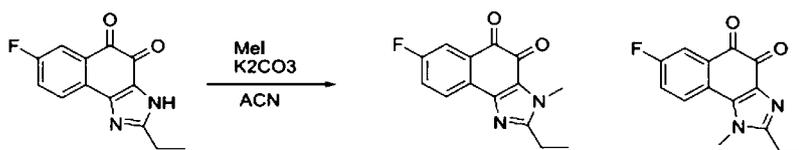


Пример 40: 2-этил-3-(2,2,2-трифторэтил)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

2-этил-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион (80 мг, 0,354 ммоль) растворяли в ДМФА (1,75 мл, 0,2 М), и затем добавляли к нему K_2CO_3 (98 мг, 0,708 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Добавляли к ним ICH_2CF_3 (0,35 мл, 1 М) и оставляли реагировать в течение 16 часов при 120°C. Добавляли к продукту реакции ЕА/ H_2O для экстракции, и затем органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и отгоняли в вакууме. Наконец, после короткой колоночной хроматографии, осуществляли разделение, применяя препаративную ТСХ. Полученное количество: 2 мг (2%).

Пример 40: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,00 (уш.с, 1H), 7,73 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,32-7,30 (м, 2H), 6,83 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,17 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=6,9$ Гц, 3H)

Примеры 41 и 42. [получение соединений 41 и 42]



Пример 41 Пример 42

Пример 41: 2-этил-7-фтор-3-метил-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

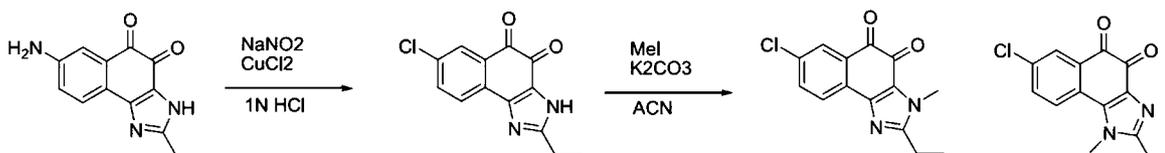
Пример 42: 2-этил-7-фтор-1-метил-1Н-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

САН добавляли к соединению 26 (620 мг, 2,541 ммоль) и K_2CO_3 (1,05 г, 7,623 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли к ним MeI (0,2 мл, 3,557 ммоль), и затем перемешивали в течение 3 часов 40 минут и кипятили с обратным холодильником. Добавляли к ним водн. $NaHCO_3$, и затем добавляли к ним ЕА для экстракции. Органический слой сушили над $MgSO_4$, и затем фильтровали и отгоняли в вакууме. Концентрированный раствор отделяли колоночной хроматографией. Пример 41: 2-этил-7-фтор-3-метил-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион: 580 мг (88%), пример 42: 2-этил-7-фтор-1-метил-1Н-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион: 10 мг (2%)

Пример 41: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,97–7,92 (м, 1H), 7,71–7,67 (м, 1H), 7,32–7,26 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,80 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

Пример 42: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,86–7,82 (м, 1H), 7,74–7,70 (м, 1H), 7,34–7,26 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,82 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

Примеры 43, 44 и 45 [получение соединений 43, 44 и 45]



Примеры 45, 43 и 44

Стадия 1: 7-хлор-2-этил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион (соединение 45)

1N HCl (68 мл, 0,1 M) добавляли к 7-амино-2-этил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-диону (1,65 г, 6,846 ммоль). В ледяной бане, N_2 применяли для замещения атмосферы. Добавляли к раствору NaNO_2 (661 мг, 9,585 ммоль), содержащую 6,8 мл дистиллированной воды, и затем перемешивали в течение 10 минут. Добавляли к CuCl_2 3,4 мл дистиллированной воды (5,8 г, 34,23 ммоль) и растворяли, и затем добавляли к раствору раствор продукта реакции. Продукт реакции реагировал в течение 2 часов при 60°C . Органический слой экстрагировали, применяя EA, сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали через силикагель и отгоняли в вакууме. Концентрированный раствор кристаллизовали, применяя EA/гексан, и затем фильтровали, получая целевое соединение. 600 мг (34%)

Стадия 2:

Соединение 43: 7-хлор-2-этил-3-метил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

Соединение 44: 7-хлор-2-этил-1-метил-1H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

ACN добавляли к соединению 45 (100 мг, 0,383 ммоль) и K_2CO_3 (159 мг, 1,149 ммоль) и перемешивали в течение 3 минут при комнатной температуре. Добавляли к ним MeI (33 мкл, 0,536

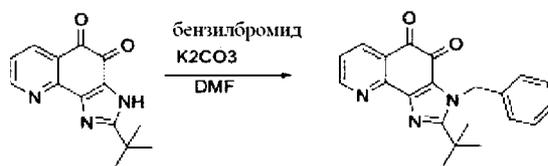
ммоль), и затем перемешивали в течение 2 часов и кипятили с обратным холодильником. Добавляли к ним водн. NaHCO_3 , и затем добавляли к ним ЕА для экстракции. Органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали и отгоняли в вакууме. Концентрированный раствор отделяли, применяя колонку. Соединение 43: 80 мг (76%), соединение 44: 4 мг (4%)

Соединение 43: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,98 (с, 1H), 7,91 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,1 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,80 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

Соединение 44: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,83 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

Соединение 45: ^1H ЯМР (300 МГц, небольшое количество $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$) δ 13,23 (уш.с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,84 (кв, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J=7,8$ Гц, 3H)

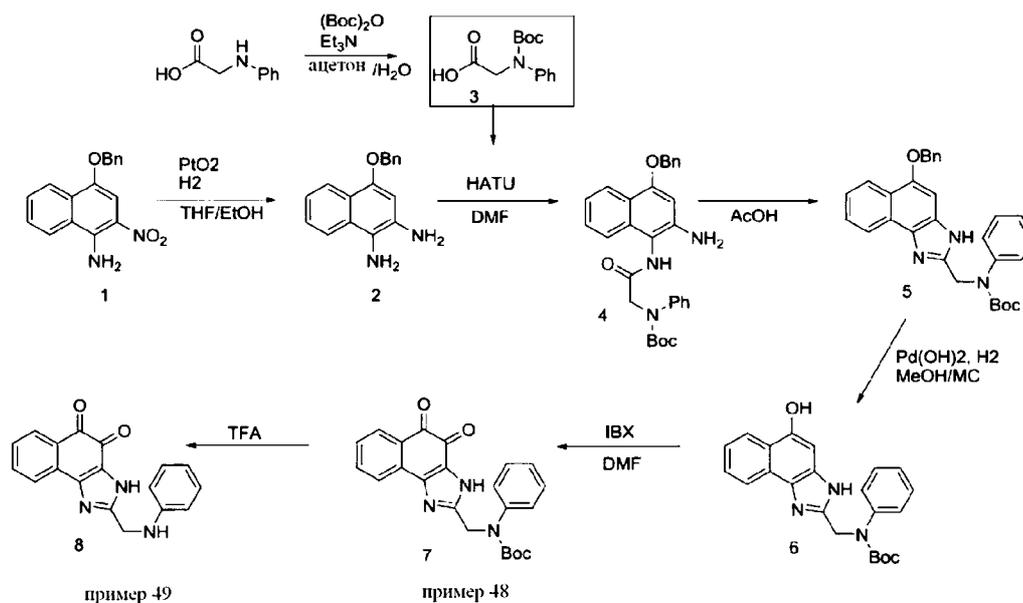
Пример 46. [получение соединения 46]



Соединение 46: 3-бензил-2-*трет*-бутил-3H-имидазо[4,5-*h*]хинолин-4,5-дион

ДМФА (3,9 мл, 0,1 М) добавляли к 2-*трет*-бутил-3H-имидазо[4,5-*h*]хинолин-4,5-диону (100 мг, 0,392 ммоль) и K_2CO_3 (163 мг, 1,176 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли к ним бензилбромид (56 мкл, 0,47 ммоль), и затем оставляли реагировать в течение 2 часов при 90°C . Добавляли к ним водн. NaHCO_3 , и затем добавляли к ним ЕА для экстракции. Органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали и отгоняли в вакууме. Концентрированный раствор отделяли, применяя колонку. 7 мг (5%)

Соединение 46: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,77 (дд, $J=5,1$



Соединение 3

11 мл смеси ацетона и воды в соотношении 1:1 добавляли к 2-(фениламино)уксусной кислоте (2 г, 13,23 ммоль). Добавляли к ним при перемешивании Et_3N (5,76 мл, 41,01 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (8,7 г, 39,69 ммоль). Продукт реакции реагировал в течение 19 часов при комнатной температуре. Добавляли к ним EA, и затем слой EA отделяли и выбрасывали. К водному слою добавляли 1N HCl, и затем добавляли к нему EA для экстракции. Слой EA сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали через силикагель. Наконец, осуществляли промывку, применяя ХМ/MeOH, 10:1, посредством этого получая целевое соединение. 2,48 г (75%)

Соединение 4

EtOH (6,7 мл, 0,2 М) и THF (6,7 мл, 0,2 М) добавляли к 4-(бензилокси)-2-нитронафталин-1-амину (400 мг, 1,359 ммоль), и затем добавляли к нему PtO_2 , осуществляли дегазирование, с последующим вытеснением H_2 . Осуществляли перемешивание в течение 3 часов при комнатной температуре, и затем проводили фильтрование. Добавляли к фильтрату в данной последовательности 2-(трет-бутоксикарбонил(фенил)амино)уксусную кислоту (три раза, 444 мг, 1,767 ммоль), ДМФА (2 мл) и HATU (723 мг, 1,903 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 10 минут при комнатной температуре. Перемешиваемую кислую молекулу добавляли к

отфильтрованному фильтрату и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли к продукту реакции водн. NaHCO_3 , и затем добавляли к ним ЕА для экстракции. ЕА слой сушили добавлением к нему MgSO_4 , и фильтровали. После отгонки в вакууме, применяли колоночную хроматографию, получая целевое соединение. 253 мг (37%)

Соединение 5

АсОН (6,4 мл, 0,08 М) добавляли к трет-бутил-2-(2-амино-4-(бензилокси)нафталин-1-иламино)-2-оксоэтил(фенил)карбамату (253 мг, 0,509 ммоль), и затем оставляли реагировать в течение 1 часа при 80°C . После прекращения реакции, АсОН удаляли вакуумной отгонкой, и затем добавляли к ним водн. NaHCO_3 для нейтрализации. Добавляли к ним ХМ для экстракции, и затем MgSO_4 добавляли к слою ХМ, сушили, и затем фильтровали. Затем, осуществляли отгонку в вакууме. Проводили перекристаллизацию, применяя гексан/ЕА, посредством этого получая 150 мг целевого соединения (62%).

Соединение 6

EtOH (2 мл) и ХМ (2 мл) добавляли к трет-бутил(5-(бензилокси)-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-2-ил)метил(фенил)карбамату (50 мг, 0,132 ммоль), и затем добавляли к ним 10 мг $\text{Pd}(\text{OH})_2$. После дегазирования, осуществляли замещение, применяя H_2 , с последующим перемешиванием в течение 24 часов при комнатной температуре. После фильтрования через целит, фильтрат отгоняли в вакууме и очищали колоночной хроматографией, посредством этого получая соединение. 42 мг (82%)

Пример 48

ДМФА (1 мл, 0,1 М) добавляли к трет-бутил(5-гидрокси-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-2-ил)метил(фенил)карбамату (40 мг, 0,103 ммоль), и затем добавляли к ним IBX (67 мг, 0,113 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли к ЕА водн. NaHCO_3 для экстракции. Слой ЕА сушили над MgSO_4 , фильтровали, отгоняли в вакууме и выделяли, применяя препаративную ТСХ, посредством этого

получая 11 мг целевого соединения (27%).

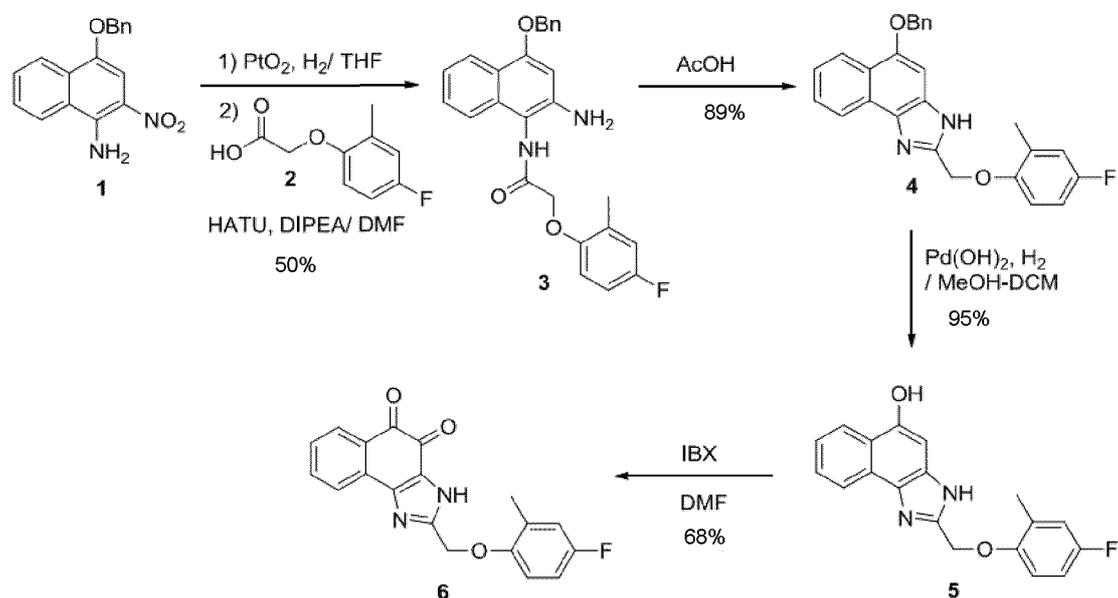
Пример 48: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42–7,31 (м, 3H), 7,26–7,20 (м, 3H), 4,91 (с, 2H), 1,44 (с, 9H)

Пример 49

TFA (2 мл, 0,09 М) добавляли к **примеру 48** (70 мг, 0,174 ммоль), и затем подвергали реакции в течение 20 минут при 50°C. Добавляли к ним водн. NaHCO_3 для нейтрализации, и затем экстрагировали, применяя ХМ. Слой ХМ сушили над MgSO_4 , фильтровали, отгоняли в вакууме, и затем фильтровали через силикагель, посредством этого получая целевое соединение. 14 мг (27%)

Пример 49: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,84 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,66 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,64 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,56 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,18 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J=6,0$ Гц, 2H)

Пример 50. [получение соединения 50]



Соединение **1** (0,4 г, 1,36 ммоль) и PtO_2 (26 мг) растворяли в THF (3 мл), и затем перемешивали в течение одного часа в атмосфере водорода. Соединение **2** (0,2 г, 1,09 ммоль) и HATU (0,41 г, 1,09 ммоль) растворяли в ДМФА (5,5 мл), и затем перемешивали в течение 5 минут, и затем соединение **1**

фильтровали через целит (ХМ 20 мл) в реакционный раствор. Добавляли к реакционному раствору DIPEA (0,17 мл, 2,72 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 часов в атмосфере азота. Добавляли к ним насыщенный водный раствор NaHCO_3 и насыщенный водный раствор NaCl и проводили экстракцию, применяя EA. Затем, отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Кремовый твердый остаток 0,29 г (50%)

Соединение **3** (0,29 г, 0,67 ммоль) растворяли в AcOH (9,6 мл), и затем кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. К реакционному раствору добавляли лед и осуществляли нейтрализацию, применяя насыщенный водный NaHCO_3 , и затем проводили экстракцию, применяя несколько раз EA. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Кремовый твердый остаток 0,25 г (89%)

Соединение **4** (0,24 г, 0,58 ммоль) растворяли в MeOH (6 мл) и ХМ (3 мл), и затем добавляли к ним $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% по массе) (24 мг, 10% по массе). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода, и затем фильтровали через целит. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Кремовый твердый остаток 0,18 г (95%)

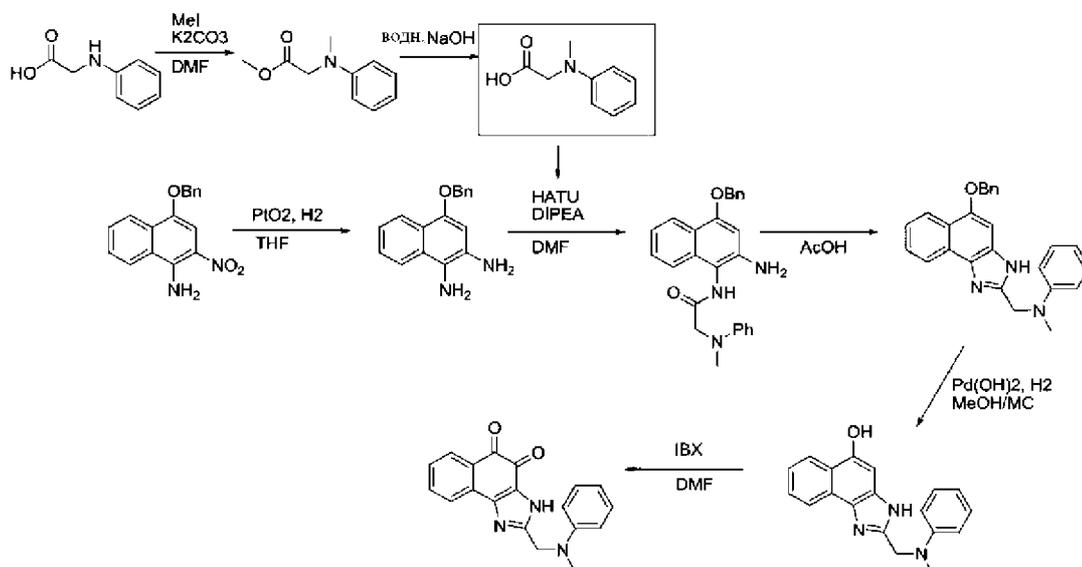
В ледяной бане, соединение **5** (0,16 г, 0,5 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл), и затем добавляли к нему IBX (0,35 г, 0,6 ммоль). Реакцию осуществляли в течение одного часа при комнатной температуре, и затем проводили экстракцию, применяя насыщенный водный NaHCO_3 и EA несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Оранжевый твердый остаток 0,11 г (68%)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 13,88 (уш с, 1H), 7,90–7,84 (м,

2H), 7,69 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 2,20 (с, 3H)

Пример 51. [получение соединения 51]



Метил-2-(метил(фенил)амино)ацетат

DMFA (50 мл, 0,2 М) добавляли к 2-(фениламино)уксусной кислоте (1,5 г, 9,923 ммоль) и последовательно добавляли к нему K_2CO_3 (4,1 г, 29,769 ммоль) и MeI (1,36 мл, 21,831 ммоль). Продукт реакции перемешивали в течение 3 часов при 60°C. Добавляли к ним дистиллированную воду и проводили экстракцию, применяя ЕА. Слой ЕА сушили над $MgSO_4$, фильтровали и отгоняли в вакууме. Целевое соединение получали колоночным разделением. 1,5 г (84%)

2-(метил(фенил)амино)уксусная кислота

H_2O (10 мл, 0,8 М) добавляли к NaOH (1 г, 25,11 ммоль) и перемешивали. Метил-2-(метил(фенил)амино)ацетат (1,5 г, 8,37 ммоль) добавляли к раствору продукта реакции, и затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли к ним дистиллированную воду и ЕА, удаляя ЕА, и 3N HCl добавляли к водному слою, доводя pH до 2. ЕА повторно добавляли к нему для экстракции, и затем слой ЕА экстрагировали, применяя $MgSO_4$, фильтровали, и отгоняли в вакууме, и затем осуществляли короткую колоночную хроматографию, посредством этого получая целевое соединение. 740 мг (54%)

N-(2-амино-4-(бензилокси)нафталин-1-ил)-2-(метил(фенил)амино)ацетамид

THF (3 мл, 0,5 M) добавляли к 4-(бензилокси)-2-нитронафталин-1-амину (400 мг, 1,359 ммоль), и затем добавляли к ним PtO₂ (26 мг) для дегазирования. Затем, осуществляли замещение, применяя H₂. Продукт реакции перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и затем фильтровали. 2-(метил(фенил)амино)уксусную кислоту (187 мг, 1,133 ммоль), DMFA (6 мл) и NATU (430 мг, 1,133 ммоль) добавляли к фильтрату в данной последовательности, с последующим перемешиванием в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли к фильтрату перемешиваемую кислую молекулу, и добавляли к ним DIPEA (0,39 мл, 2,266 ммоль), и затем осуществляли перемешивание в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли к продукту реакции водн. NaHCO₃, и затем добавляли к ним EA для экстракции. MgSO₄ добавляли к слою EA для сушки, фильтровали, отгоняли в вакууме, и затем проводили перекристаллизацию, применяя EA/гексан, посредством этого получая целевое соединение. 257 мг (55%)

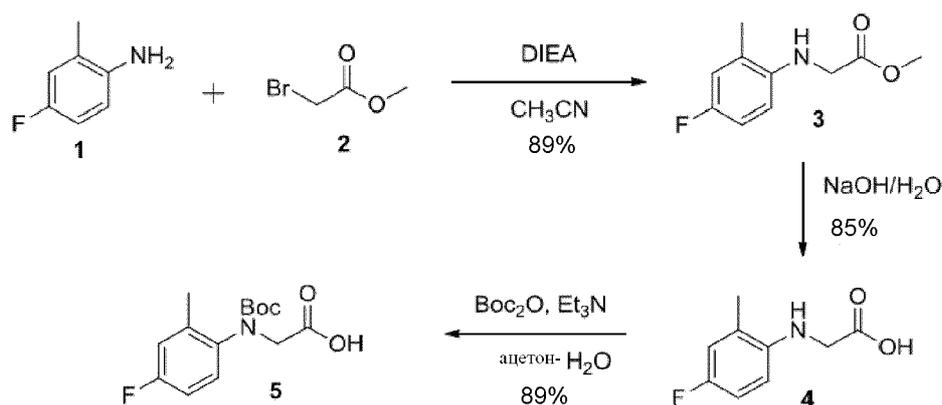
2-((метил(фенил)амино)метил)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-5-ол
AsOH (10 мл) добавляли к N-(2-амино-4-(бензилокси)нафталин-1-ил)-2-(метил(фенил)амино)ацетамиду (240 мг, 0,583 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 90°C. Продукт реакции концентрировали в вакууме, и затем добавляли к нему водн. NaHCO₃ для нейтрализации и выливали в него EA для экстракции. Слой EA сушили над MgSO₄, фильтровали и отгоняли в вакууме. MeOH (2 мл) и ХМ (1 мл) выливали в концентрированный раствор и добавляли к ним Pd(OH)₂. После дегазирования, осуществляли замещение, применяя H₂, и затем перемешивали в течение 2,5 часов при комнатной температуре. После фильтрования через целит, проводили перекристаллизацию, применяя EA/гексан, посредством этого получая целевое соединение. 180 мг (95%)

Соединение 51: 2-((метил(фенил)амино)метил)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

ДМФА (5,9 мл, 0,1 М) добавляли к 2-((метил(фенил)амино)метил)-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-5-олу (180 мг, 0,593 ммоль), и затем добавляли к ним IBX (354 мг, 0,652 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 16 часов при комнатной температуре. Водн. NaHCO₃ добавляли к ЕА для экстракции. Слой ЕА сушили над MgSO₄, фильтровали и отгоняли в вакууме, и затем проводили перекристаллизацию, применяя гексан/ЕА, посредством этого получая целевое соединение. 60 мг (32%)

Соединение 51: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,83 (т, J=8,1 Гц, 2H), 7,66 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,16 (т, J=9,0 Гц, 2H), 6,78 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,64 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,09 (с, 3H)

Примеры 52 и 53. [получение соединений 52 и 53]



CH₃CN (8 мл) растворяли в соединении 1 (4-фтор-2-метиланилин, 1 г, 7,99 ммоль), и затем добавляли к нему DIPEA (2,85 мл, 16,38 ммоль). Продукт реакции нагревали до 60°C, и затем добавляли к нему соединение 2 (метилбромацетат, 0,76 мл, 7,99 ммоль). После перемешивания в течение 4 часов и фильтрования в вакууме при той же температуре, добавляли к ним дистиллированную воду и ЕА и проводили несколько раз экстракцию. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле.

Оранжевая жидкость 1,41 г (89%)

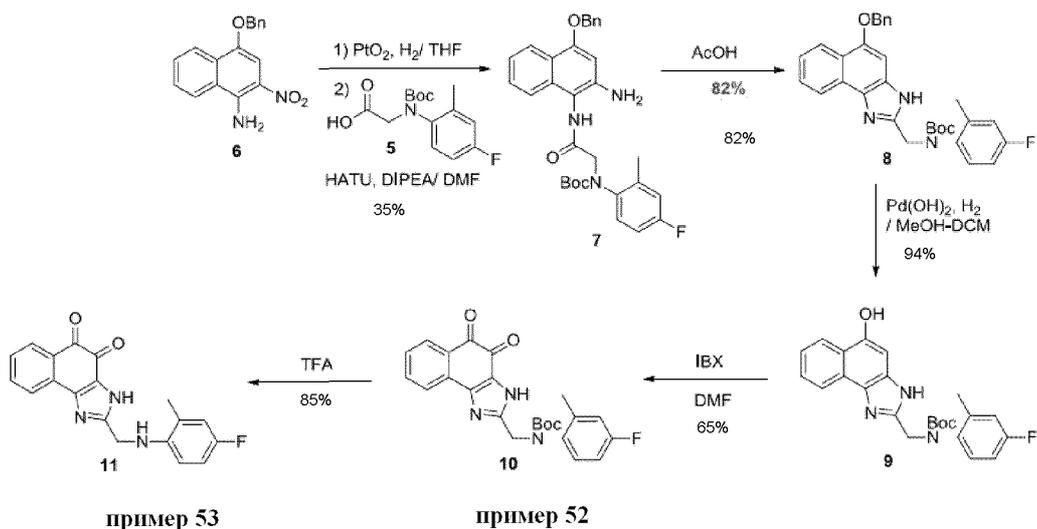
10% по массе водный раствор NaOH (0,4 г/4 мл) добавляли к соединению **2** (1,3 г, 6,59 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 70°C, и затем дополнительно перемешивали в течение двух часов при той же температуре. Реакционный раствор выливали на лед и его pH доводили до приблизительно 2, применяя 1 М водный раствор HCl. Проводили несколько раз экстракцию, применяя EA, и затем отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Белый твердый остаток 1,03 г (85%)

В ледяной бане, соединение **4** (0,9 г, 4,91 ммоль) растворяли в смеси ацетон-H₂O (8,2 мл, 1:1), и затем добавляли к нему Et₃N (2,2 мл, 15,23 ммоль). Добавляли к ним Woc₂O (3,4 мл, 14,74 ммоль) при той же температуре, и затем перемешивали в течение 22,5 часов при комнатной температуре. Добавляли к реакционному раствору дистиллированную воду и EA, и водный слой промывали несколько раз. Добавляли к водному слою 1 М водный раствор HCl, доводя его pH до приблизительно 2. Проводили несколько раз экстракцию, применяя EA, и затем отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем собирали в неизменном виде.

Белый твердый остаток 1,24 г (89%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,84 (уш с, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 6,93-6,85 (м, 2H), 4,58 (д, J=17,6 Гц, 1H), 3,85 (д, J=17,6 Гц, 1H), 2,25 (д, J=5,5 Гц, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,36 (с, 6H)



Соединение **6** (0,3 г, 1,02 ммоль) и PtO₂ (20 мг) растворяли в THF (2 мл), и затем перемешивали в течение 2,5 часов в атмосфере водорода. Соединение **5** (0,375 г, 1,325 ммоль) и HATU (0,504 г, 1,325 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл) и перемешивали в течение 5 минут, и затем раствор соединения **6** фильтровали через целит в реакционный раствор. Добавляли к реакционному раствору DIPEA (0,36 мл, 2,04 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут в атмосфере азота. Добавляли к ним насыщенный водный раствор NaHCO₃ и насыщенный водный раствор NaCl и проводили экстракцию, применяя EA. Затем, отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

Белый твердый остаток 0,19 г (35%)

Соединение **7** (0,24 г, 0,453 ммоль) растворяли в AcOH (6,5 мл), и затем перемешивали в течение 30 минут при 80°C. Реакционный раствор выливали на лед и нейтрализовали, применяя насыщенный водный NaHCO₃, и затем проводили несколько раз экстракцию, применяя EA. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Кремевый твердый остаток 0,19 г (82%)

Соединение **8** (0,19 г, 0,0,37 ммоль) растворяли в MeOH (3,7мл) и ХМ (3,7 мл), и затем добавляли к нему Pd(OH)₂ (20%

по массе) (19 мг). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода, и затем фильтровали через целит. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Кремевый твердый остаток 0,146 г (94%)

В ледяной бане, соединение **9** (0,14 г, 0,335 ммоль) растворяли в ДМФА (6,7 мл), и затем добавляли к нему IBX (0,24 г, 0,402 ммоль). Реакцию проводили в течение 1,5 часов при комнатной температуре, и затем проводили несколько раз экстракцию, применяя насыщенный водный NaHCO_3 и EA. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Оранжевый твердый остаток 95,4 мг (65%)

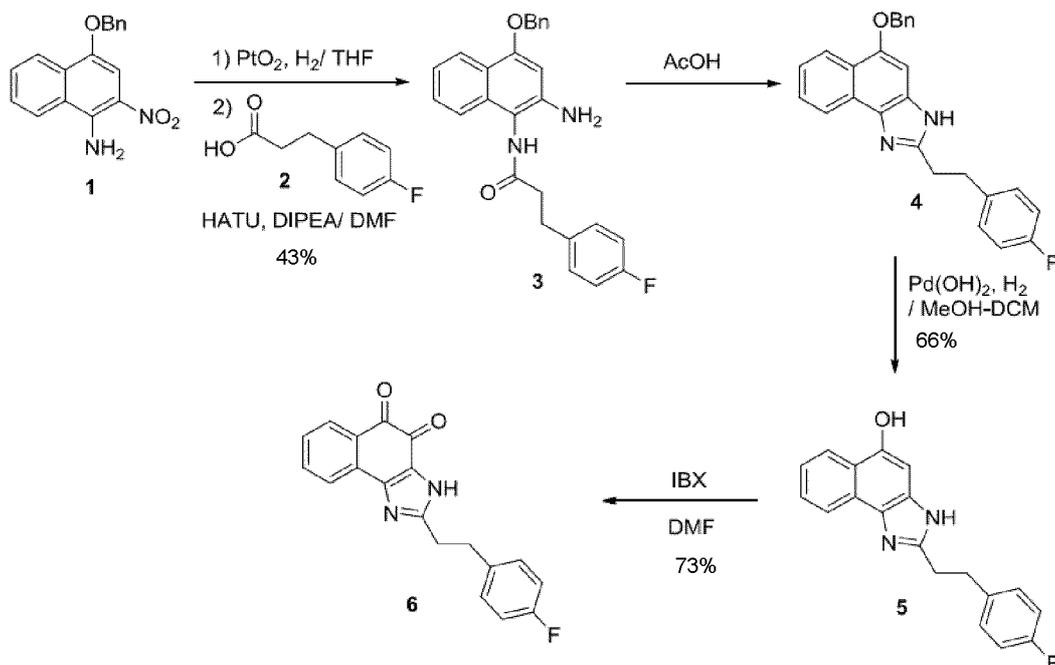
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13,59 (уш с, 1H), 7,88–7,81 (м, 1H), 7,69 (уш с, 1H), 7,56–7,41 (м, 2H), 7,12–7,01 (м, 2H), 4,89 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 4,62 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,28 (с, 9H)

Соединение **10** (62,9 мг, 0,144 ммоль) растворяли в TFA (2 мл), и затем перемешивали в течение 10 минут. Реакционный раствор выливали на лед и нейтрализовали, применяя насыщенный водный NaHCO_3 . Затем, проводили несколько раз экстракцию, применяя EA. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Красно-коричневый твердый остаток 41,1 мг (85%)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13,47 (уш с, 1H), 7,87–7,83 (м, 1H), 7,67 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,91–6,87 (м, 1H), 6,43–6,39 (м, 1H), 5,50–5,46 (м, 1H), 4,44 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H)

Пример 54. [получение соединения 54]



Соединение **1** (0,4 г, 1,36 ммоль) и PtO_2 (26 мг) растворяли в THF (3 мл), и затем перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода. Соединение **2** (0,18 г, 1,09 ммоль), и HATU (0,41 г, 1,09 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл) и перемешивали в течение 5 минут, и затем раствор соединения **1** фильтровали через целит в реакционный раствор. Добавляли к реакционному раствору DIPEA (0,17 мл, 2,72 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут в атмосфере азота. Добавляли к ним насыщенный водный раствор NaCl и проводили экстракцию, применяя ЕА. Затем, отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем разделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Затем, проводили перекристаллизацию для очистки.

Кремевый твердый остаток 0,24 г (43%)

Соединение **3** (0,23 г, 0,55 ммоль) растворяли в AcOH (11 мл), и затем перемешивали в течение одного часа при 80°C . Реакционный раствор выливали на лед и осуществляли нейтрализацию, применяя насыщенный водный NaHCO_3 . Затем, проводили несколько раз экстракцию, применяя ЕА. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем растворяли в MeOH (5,5 мл) и ХМ (5,5 мл, 0,1 М). Добавляли к

реакционному раствору $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% по массе) (39 мг, 10 моль%) в атмосфере водорода в течение одного часа, и затем фильтровали через целит. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

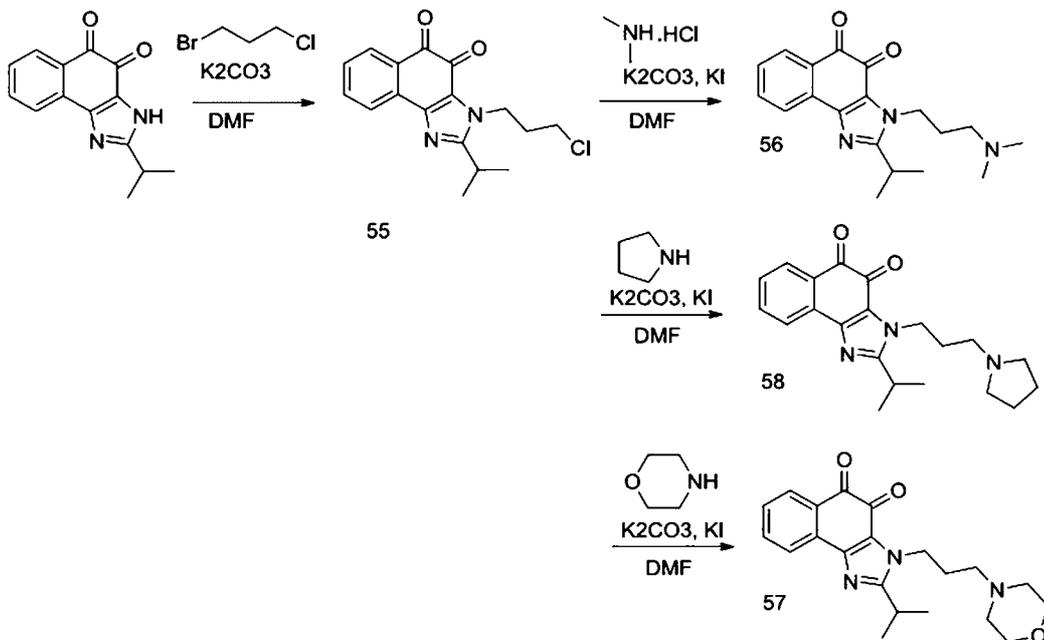
Кремевый твердый остаток 0,11 г (66%)

В ледяной бане, соединение **5** (0,105 г, 0,344 ммоль) растворяли в ДМФА (7 мл), и затем добавляли к нему IBX (0,25 г, 0,412 ммоль). Реакцию проводили в течение 2,5 часов при комнатной температуре, и затем реакционный раствор выливали на лед. Добавляли к нему насыщенный водный раствор NaHCO_3 и ЕА и проводили несколько раз экстракцию. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Коричневый твердый остаток 80,1 мг (73%)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,85 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,30–7,25 (м, 2H), 7,12–7,07 (м, 2H), 3,08–2,99 (м, 4H)

Примеры 55, 56, 57 и 58. [получение соединений **55, 56, 57 и 58**]



Соединение **55**: 3-(3-хлорпропил)-2-изопропил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

ДМФА (21 мл, 0,1 М) добавляли к соединению **1** (500 мг,

2,08 ммоль) и последовательно добавляли к нему K_2CO_3 (431 мг, 3,12 ммоль) и 1-бром-3-хлорпропан (226 мкл, 2,289 ммоль). Продукт реакции перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. Проводили экстракцию, применяя дистиллированную воду и ЕА, и затем слой ЕА сушили над $MgSO_4$, фильтровали и отгоняли в вакууме. Затем, проводили перекристаллизацию, применяя гексан/ЕА, посредством этого получая целевое соединение. 377 мг (57%)

Соединение 55: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 7,61 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,62 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,31-2,26 (м, 2H), 1,43 (д, $J=6,6$ Гц, 6H)

Соединение 56: 3-(3-(диметиламино)пропил)-2-изопропил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

ДМФА (1,3 мл) добавляли к 3-(3-хлорпропил)-2-изопропил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-диону (90 мг, 0,284 ммоль), и затем добавляли к нему KI (46 мг, 0,28 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 20 минут при комнатной температуре. Последовательно добавляли к ним гидрохлорид диметиламина (28 мг, 0,34 ммоль) и K_2CO_3 (118 мг, 0,852 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 15 часов при $50^\circ C$. Добавляли к ним водн. $NaHCO_3$ и проводили экстракцию добавлением ЕА, и затем слой ЕА сушили над $MgSO_4$, фильтровали и отгоняли в вакууме, и затем осуществляли короткую колоночную хроматографию, посредством этого получая целевое соединение. 16 мг (17%)

Соединение 56: 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,87 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,68 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,50-3,25 (м, 7H), 2,47-2,35 (м, 2H), 1,92 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,31 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

Соединение 57: 2-изопропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

ДМФА (1,3 мл) добавляли к 3-(3-хлорпропил)-2-изопропил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-диону (90 мг, 0,284 ммоль), и затем добавляли к нему KI (46 мг, 0,28 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 20 минут при комнатной температуре.

Последовательно добавляли к ним пирролидин (28 мкл, 0,34 ммоль) и K_2CO_3 (77 мг, 0,56 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 15 часов при 50°C. Добавляли к ним водн. $NaHCO_3$ и проводили экстракцию, применяя ЕА. Затем, слой ЕА сушили над $MgSO_4$, фильтровали, отгоняли в вакууме, и затем осуществляли короткую колоночную хроматографию, посредством этого получая целевое соединение. 26 мг (26%)

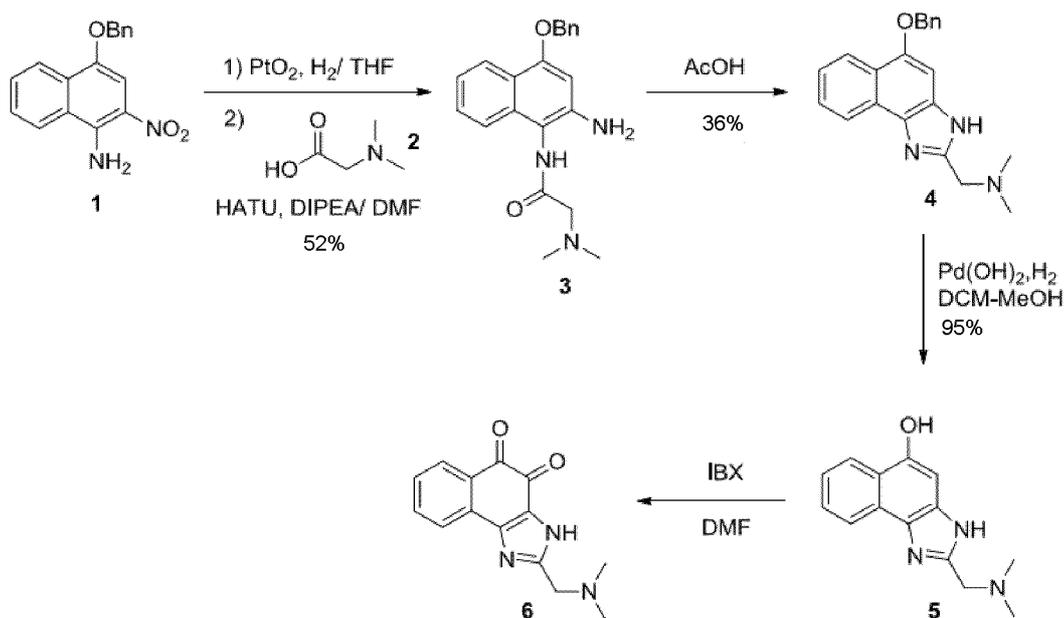
Соединение 57: 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 7,86 (дд, $J=7,2$ Гц, 2,4 Гц, 2H), 7,67 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,25 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,57-3,54 (м, 4H), 3,36-3,31 (м, 1H), 2,32-2,28 (м, 6H), 1,89-1,84 (м, 2H), 1,30 (д, $J=6,3$ Гц, 6H)

Соединение 58: 2-изопропил-3-(3-морфолинопропил)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

ДМФА (1 мл) добавляли к 3-(3-хлорпропил)-2-изопропил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-диону (80 мг, 0,253 ммоль), и затем добавляли к нему KI (42 мг, 0,253 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 20 минут при комнатной температуре. Последовательно добавляли к ним морфолин (27 мкл, 0,304 ммоль) и K_2CO_3 (70 мг, 0,506 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 15 часов при 50°C. Добавляли к ним водн. $NaHCO_3$ и проводили экстракцию, применяя ЕА, и затем слой ЕА сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и отгоняли в вакууме, и затем осуществляли короткую колоночную хроматографию, посредством этого получая целевое соединение. 26 мг (28%)

Соединение 58: 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 7,87 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,69 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,34-3,26 (м, 5H), 2,47-2,45 (м, 2H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 4H), 1,31 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

Пример 59. [получение соединения 59]



Соединение **1** (0,4 г, 1,36 ммоль) и PtO₂ (26 мг) растворяли в THF (3 мл), и затем перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода. Соединение **2** (0,11 г, 1,09 ммоль) и HATU (0,41 г, 1,09 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл) и перемешивали в течение 5 минут, и затем реакционный раствор соединения **1** фильтровали через целит. Добавляли к реакционному раствору DIPEA (0,17 мл, 2,72 ммоль) и дополнительно перемешивали в течение 5 минут в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали на лед и добавляли к ним дистиллированную воду и EA для экстракции. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Кремевый твердый остаток 0,24 г (52%)

Соединение **3** (0,23 г, 0,645 ммоль) растворяли в AcOH (13 мл), и затем перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Реакционный раствор выливали на лед, осуществляли нейтрализацию, применяя насыщенный водный NaHCO₃, и затем проводили несколько раз экстракцию, применяя EA. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем осуществляли разделение колоночной хроматографией на силикагеле. Затем, осуществляли очистку перекристаллизацией.

Белый твердый остаток 76,1 мг (36%)

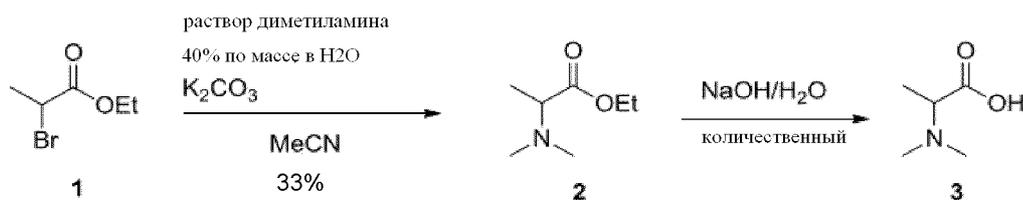
Соединение **4** (71,4 мг, 0,215 ммоль) растворяли в смеси MeOH (2 мл) и ХМ (2 мл), и затем добавляли к нему Pd(OH)₂ (20% по массе) (15 мг, 10 моль%) и осуществляли перемешивание в течение одного часа в атмосфере водорода. Затем, проводили фильтрование через целит (ЕА). Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Белый твердый остаток 49,2 мг (95%)

В ледяной бане, соединение **5** (45 мг, 0,19 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл), и затем добавляли к нему IBX (0,14 г, 0,22 ммоль) и оставляли реагировать в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем, реакционный раствор выливали на лед. Добавляли к нему дистиллированную воду ЕА и его pH доводили до 2, применяя 1 М HCl, и затем водный слой промывали несколько раз. Отделенный водный слой фильтровали в вакууме, и затем промывали ЕА. Проводили фильтрование через силикагель, посредством этого получая соединение **6** (красно-коричневый твердый остаток).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,87 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,67 (т, J=7,5 Гц, 7,7 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 7,7 Гц, 1H) 3,48 (с, 2H), 2,26 (с, 6H)

Пример 60. [получение соединения 60]



Соединение **1** (этил-2-бромпропионат, 1,5 г, 8,29 ммоль) растворяли в MeCN (22 мл). Добавляли к нему K₂CO₃ (3,5 г, 24,86 ммоль), с последующим перемешиванием в атмосфере азота. Добавляли к ним раствор диметиламина (40% по массе в H₂O) (3 мл, 24,86 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 17,5 часов при комнатной температуре. Добавляли к ним 1 N водный раствор NaOH (22 мл) и дополнительно перемешивали в течение 10 минут. Добавляли к реакционному раствору дистиллированную воду и ЕА, экстрагировали несколько раз, сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и

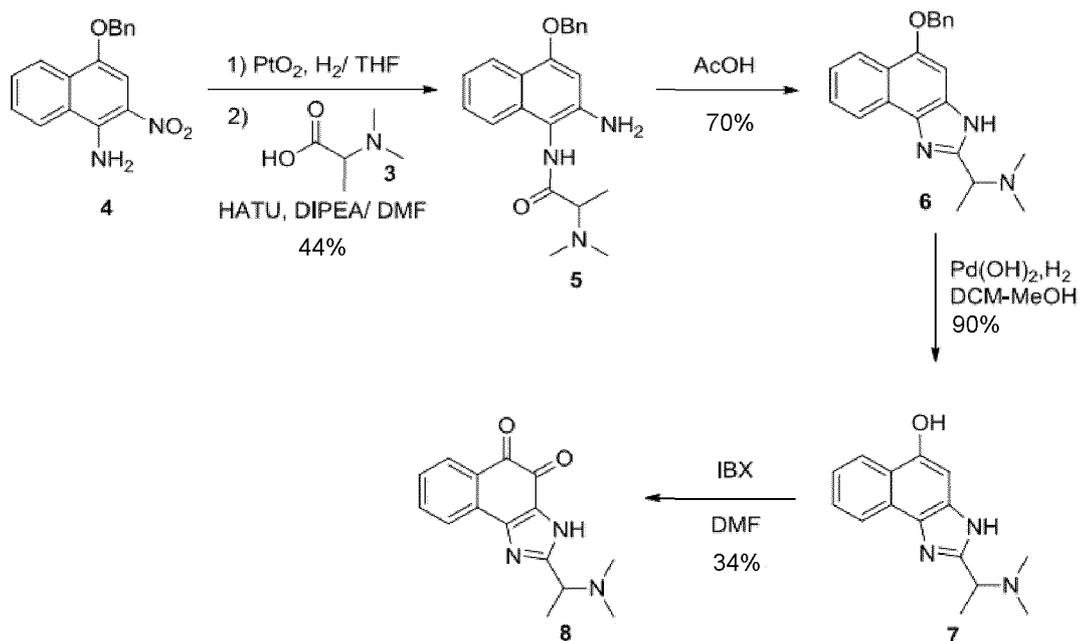
затем собирали в неизменном виде.

Бесцветное масло 0,397 г (33%)

10% по массе водный раствор NaOH (0,15 г/1,5 мл) добавляли к соединению **2** (0,375 г, 2,58 ммоль) и перемешивали в течение 4,5 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали на лед и его pH доводили до приблизительно 2, применяя 1 М водный раствор HCl. После добавления к нему EA, водный слой промывали несколько раз, и затем отделенный водный слой упаривали в вакууме. Концентрированный раствор растворяли в ХМ и MeOH, и затем нерастворившийся твердый остаток удаляли фильтрованием. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем собирали в неизменном виде.

Белый твердый остаток (количественно)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 4,06 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H) 2,74 (с, 6H), 1,44 (д, $J=7,1$ Гц, 3H)



Соединение **4** (0,5 г, 1,7 ммоль) и PtO_2 (48 мг, 10 моль%) растворяли в THF (17 мл), и затем перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода. Соединение **3** (0,21 г, 1,7 ммоль) и HATU (0,52 г, 1,36 ммоль) растворяли в ДМФА (8,5 мл, 0,2 М) и перемешивали в течение 5 минут, и затем раствор соединения **4** фильтровали через целит в реакционный раствор (ХМ 20 мл). Добавляли к ним DIPEA (0,9 мл, 5,1 ммоль) в виде реакционного

раствора, с последующим перемешиванием в течение 30 минут в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали на лед и дистиллированную воду и добавляли к ним EA, и затем проводили несколько раз экстракцию. Отделенный органический слой сушили над $MgSO_4$, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем разделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

Коричневые кристаллы 0,27 г (44%)

Соединение **5** (0,26 г, 0,72 ммоль) растворяли в AcOH (14 мл), и затем перемешивали в течение одного часа при 70°C. Реакционный раствор выливали на лед, осуществляли нейтрализацию, применяя насыщенный водный $NaHCO_3$, и затем проводили несколько раз экстракцию, применяя EA. Отделенный органический слой сушили над $MgSO_4$, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем разделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

Белый твердый остаток 0,17 г (70%)

Соединение **6** (0,17 г, 0,484 ммоль) растворяли в MeOH (2,4 мл) и ХМ (2,4 мл), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (0,1 г, 10 моль%). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода, и затем фильтровали через целит (EA). Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Белый твердый остаток 0,11 г (90%)

В ледяной бане, соединение **7** (0,1 г, 0,397 ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл), и затем добавляли к нему IBX (0,28 г, 0,476 ммоль) и оставляли реагировать в течение одного часа при комнатной температуре. Затем, добавляли к ним насыщенный водный $NaHCO_3$ и ХМ и проводили несколько раз экстракцию. Отделенный органический слой сушили над $MgSO_4$, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

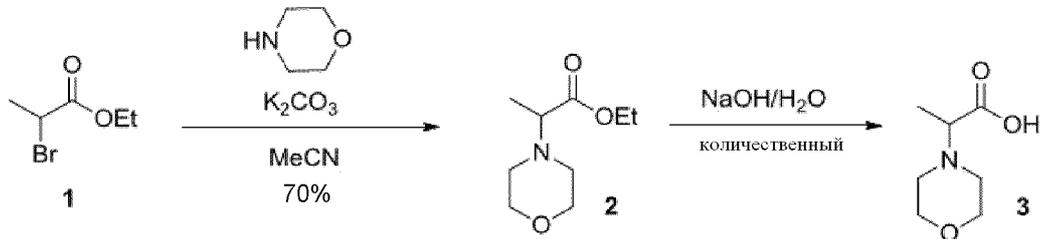
Оранжевый твердый остаток 36,6 мг (34%)

1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,05 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,7$ Гц, 7,5 Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,7$

Гц, 7,5 Гц, 1Н), 3,84 (кв, J=6,8 Гц, 1Н) 2,33 (с, 6Н), 1,49 (д, J=6,8 Гц, 6Н)

LC-MS m/z 270,0 (M+1)

Пример 61. [получение соединения 61]



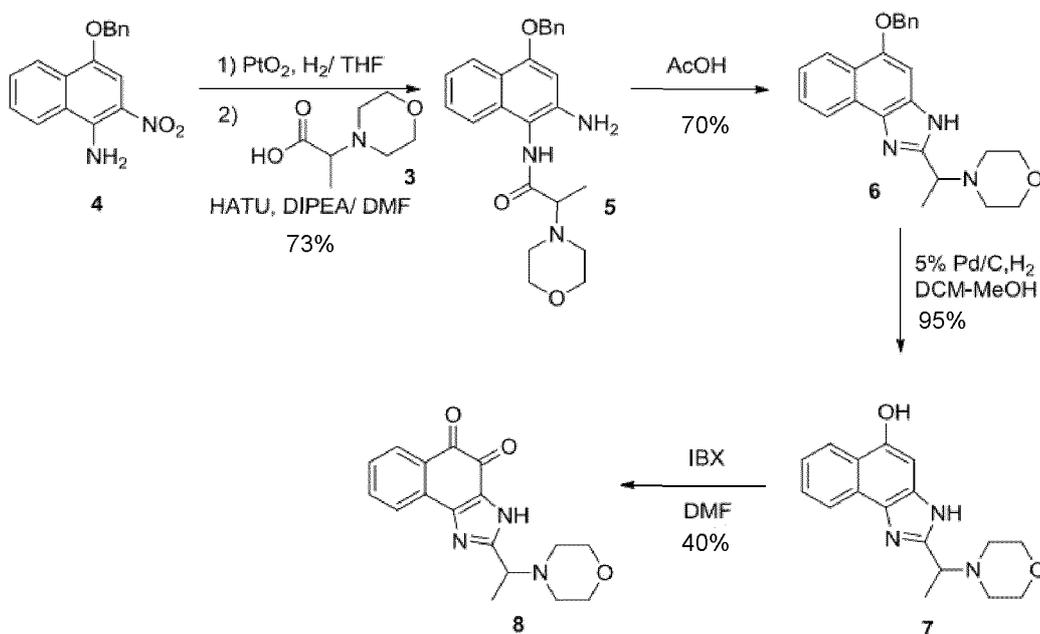
Соединение **1** (этил-2-бромпропионат, 1,5 г, 8,29 ммоль) растворяли в MeCN (22 мл). Добавляли к нему K₂CO₃ (3,5 г, 24,86 ммоль), с последующим перемешиванием в атмосфере азота. Добавляли к ним морфолин (2,2 мл, 24,86 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 18 часов при комнатной температуре. Добавляли к ним 1 N водный раствор NaOH (22 мл) и дополнительно перемешивали в течение 10 минут. Добавляли к реакционному раствору дистиллированную воду и EA и проводили несколько раз экстракцию. Затем, осуществляли сушку, применяя MgSO₄, и затем проводили фильтрацию. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем собирали в неизменном виде.

Бесцветное масло 1,09 г (70%)

В ледяной бане, водный 10% по массе раствор NaOH (0,34 г/3,4 мл) добавляли к соединению **2** (1,062 г, 5,67 ммоль) и перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали на лед, и его pH доводили до приблизительно 2, применяя 4 M раствор HCl. Добавляли к ним EA, и водный слой промывали несколько раз. Затем, отделенный водный слой упаривали в вакууме. Концентрированный раствор снова растворяли в ХМ и MeOH, и нерастворившийся осадок отфильтровывали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем собирали в неизменном виде.

Кремевый твердый остаток (количественно)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 4,13 (кв, J=7,2 Гц, 1Н) 3,96-3,87 (м, 4Н), 3,38-3,26 (м, 4Н), 1,53 (д, J=7,2 Гц, 3Н)



Соединение **4** (0,5 г, 1,7 ммоль) и PtO_2 (48 мг, 10 ммоль%) растворяли в THF (17 мл), и затем перемешивали в течение 1,5 часов в атмосфере водорода. Соединение **3** (0,27 г, 1,7 ммоль) и HATU (0,52 г, 1,36 ммоль) растворяли в ДМФА (8,5 мл) и перемешивали в течение 5 минут, и затем раствор соединения **4** фильтровали через целит в реакционный раствор (ХМ 20 мл). Добавляли к ним DIPEA (0,9 мл, 5,1 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали на лед и дистиллированную воду и добавляли к ним EA, и затем проводили несколько раз экстракцию. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем разделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

Кремовые кристаллы 0,502 г (73%)

Соединение **5** (0,49 г, 1,21 ммоль) растворяли в AcOH (24 мл), и затем перемешивали в течение одного часа при 70°C . Реакционный раствор выливали на лед и осуществляли нейтрализацию, применяя насыщенный водный NaHCO_3 , и затем проводили несколько раз экстракцию, применяя EA. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем

перекристаллизовывали.

Белый твердый остаток 0,33 г (70%)

Соединение **6** (0,32 г, 0,83 ммоль) растворяли в смеси MeOH (4 мл) и ХМ (4 мл), и затем добавляли к ним 5% Pd/C (0,18 г, 10 моль%). Реакционный раствор перемешивали в течение 3 часов в атмосфере водорода, и затем фильтровали через целит. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Белый твердый остаток 0,23 г (95%)

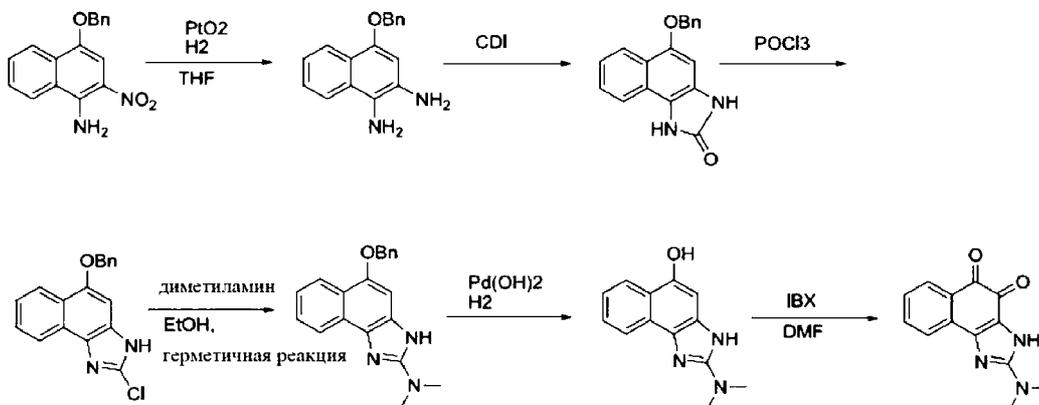
В ледяной бане, соединение **7** (0,11 г, 0,37 ммоль) растворяли в ДМФА (7,5 мл), и затем добавляли к нему IBX (0,26 г, 0,44 ммоль). Реакцию проводили в течение 30 минут при комнатной температуре, и затем проводили экстракцию, применяя несколько раз насыщенный водный NaHCO₃ и ХМ. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Красный твердый остаток 46 мг (40%)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,87 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,68 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,80 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 3,58–3,55 (м, 4H), 2,50–2,39 (м, 4H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H)

LC-MS m/z 312,0 (M+1)

Пример 62. [получение соединения 62]



5-(бензилокси)-1H-напто[2,1-d]имидазол-2(3H)-он

THF (14 мл, 0,3M) добавляли к 4-(бензилокси)-2-нитронафталин-1-амину (1,2 г, 4,078 ммоль), и затем добавляли

к нему PtO₂ (84 мг). После дегазирования, осуществляли замещение, применяя H₂. Осуществляли перемешивание в течение 4 часов при комнатной температуре, и затем проводили фильтрование. Добавляли к фильтрату CDI (528 мг, 3,26 ммоль) и перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре. Добавляли к продукту реакции водн. NaHCO₃, и затем проводили экстракцию добавлением EA. После добавления MgSO₄ к слою EA, проводили сушку, фильтрование и отгонку в вакууме. Затем, проводили перекристаллизацию, применяя EA/гексан, посредством этого получая целевое соединение. 613 мг (52%)

5-(бензилокси)-2-хлор-3H-нафто[2,1-d]имидазол

POCl₃ (9 мл, 0,25M) добавляли к 5-(бензилокси)-1H-нафто[2,1-d]имидазол-2 (3H)-ону (677 мг, 2,33 ммоль), и затем перемешивали при 140°C в течение 18 часов. POCl₃ удаляли отгонкой в вакууме, и затем добавляли к ним водн. NaHCO₃ и добавляли к ним EA для экстракции. Слой EA сушили, применяя Na₂SO₄, фильтровали, применяя силикагель, и отгоняли в вакууме, и затем проводили перекристаллизацию, применяя гексан/EA, посредством этого получая целевое соединение. 618 мг (86%)

5-(бензилокси)-N,N-диметил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-2-амин

5-(бензилокси)-2-хлор-3H-нафто[2,1-d]имидазол (100 мг, 0,324 ммоль), диметиламин (в H₂O) (1,5 мл) и EtOH (1,5 мл) добавляли в герметичную пробирку, и затем оставляли реагировать в течение 41 часов при 130°C. Проводили экстракцию добавлением в нее дистиллированной воды и EA, и затем слой EA отгоняли в вакууме и разделяли короткой колоночной хроматографией. Затем, проводили перекристаллизацию, применяя гексан/EA, посредством этого получая целевое соединение. 55 мг (53%)

2-(диметиламино)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-5-ол

MeOH (2 мл) и XM (1 мл) добавляли к 5-(бензилокси)-N,N-диметил-3H-нафто[2,1-d]имидазол-2-амину (55 мг, 0,173 ммоль) и добавляли к ним Pd(OH)₂ (10 мг). После дегазирования, осуществляли замещение, применяя H₂, и затем осуществляли

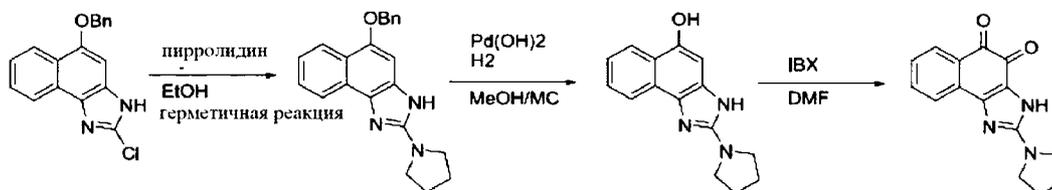
перемешивание в течение 4 часов при комнатной температуре. Проводили фильтрование, применяя фильтровальную бумагу, и затем осуществляли отгонку в вакууме. Затем, снова проводили фильтрование через силикагель, посредством этого получая целевое соединение. 22 мг (56%)

Соединение 62: 2-(диметиламино)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

DMFA (1 мл, 0,1 М) добавляли к 2-(диметиламино)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-5-олу (22 мг, 0,097 ммоль), и затем добавляли к нему IBX (63 мг, 0,106 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли к ним водн. NaHCO₃ и проводили экстракцию добавлением к ним EA. Слой EA сушили над MgSO₄, фильтровали, отгоняли в вакууме, и разделяли, применяя препаративную ТСХ, посредством этого получая целевое соединение. 12 мг (51%)

Соединение 62: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10-8,07 (м, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,76-7,73 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,24 (с, 3H)

Пример 63. [получение соединения 63]



5-(бензилокси)-2-(пирролидин-1-ил)-3H-нафто[2,1-d]имидазол

5-(бензилокси)-2-хлор-3H-нафто[2,1-d]имидазол (100 мг, 0,324 ммоль), пирролидин (1 мл) и EtOH (2 мл) добавляли в герметичную пробирку, и затем оставляли реагировать в течение 41 часа при 130°C. Проводили экстракцию добавлением в нее дистиллированной воды и EA, и затем слой EA отгоняли в вакууме и разделяли короткой колоночной хроматографией. Затем, проводили перекристаллизацию, применяя гексан/EA, посредством этого получая целевое соединение. 88 мг (79%)

2-(пирролидин-1-ил)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-5-ол

MeOH (2 мл) и ХМ (1 мл) добавляли к 5-(бензилокси)-2-

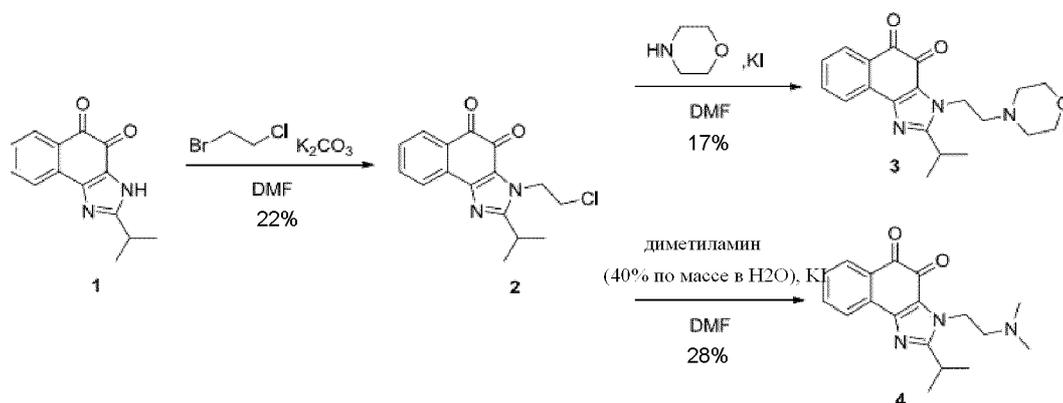
(пирролидин-1-ил)-3Н-нафто[2,1-d]имидазолу (80 мг, 0,233 ммоль) и добавляли к нему Pd(OH)₂ (10 мг). После дегазирования, осуществляли замещение, применяя H₂, и затем перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Проводили фильтрование, применяя фильтр, и затем осуществляли отгонку в вакууме. Затем, проводили фильтрование через силикагель, посредством этого получая целевое соединение. 55 мг (93%)

Соединение 63: 2-(пирролидин-1-ил)-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

DMFA (2 мл, 0,1 М) добавляли к 2-(пирролидин-1-ил)-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-5-олу (47 мг, 0,186 ммоль), и затем добавляли к нему IBX (66 мг, 0,1 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли к ним водн. NaHCO₃ и проводили экстракцию добавлением к ним EA. Слой EA сушили над MgSO₄, фильтровали и отгоняли в вакууме, и затем осуществляли разделение, применяя колонку, посредством этого получая целевое соединение. 23,1 мг (46%)

Соединение 63: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08-8,05 (м, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,76-7,72 (м, 2H), 4,05-3,98 (м, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H), 2,03-1,91 (м, 4H)

Примеры 64, 66 и 72. [получение соединений 64, 66 и 72]



Соединение 2: пример 64

Соединение 3: пример 66

Соединение 4: пример 72

Соединение **1** (соединение 1, 2 г, 8,32 ммоль) растворяли в ДМФА (83 мл), и затем добавляли к нему K_2CO_3 (1,73 г, 12,49 ммоль), с последующим перемешиванием в атмосфере азота. Добавляли к ним 1-бром-2-хлорпентан (0,76 мл, 9,16 ммоль) и дополнительно перемешивали в течение 29 часов при той же температуре. Проводили экстракцию, применяя насыщенный водный $NaHCO_3$ и EA несколько раз. Отделенный органический слой сушили над $MgSO_4$, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем разделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

Красный твердый остаток 0,55 г (22%)

Соединение 64: 1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,89–7,86 (м, 2H), 7,68 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,60 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,96 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,33–3,26 (м, 1H), 1,31 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)

Соединение **2** (0,1 г, 0,33 ммоль) растворяли в ДМФА (3,3 мл). Добавляли к нему K_2CO_3 (91 мг, 0,66 ммоль), KI (8 мг) и морфолин (0,142 мл, 3,3 ммоль) и нагревали при 80°C. Осуществляли перемешивание в течение 24 часов при той же температуре. Проводили экстракцию, применяя дистиллированную воду и EA несколько раз, и затем осуществляли сушку, применяя $MgSO_4$, и проводили фильтрацию. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем разделяли, применяя препаративную ТСХ.

Оранжевый твердый остаток 10 мг (17%)

Соединение 66: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04–7,99 (м, 2H), 7,61 (т, $J=7,7$ Гц, 7,5 Гц, 1H), 7,38 (т, $J=7,5$ Гц, 7,7 Гц, 1H), 4,37 (т, $J=6,6$ Гц, 6,8 Гц, 2H), 3,69–3,66 (м, 4H), 3,11–3,07 (м, 1H), 2,71 (т, $J=6,8$ Гц, 6,6 Гц, 2H), 2,57–2,54 (м, 4H), 1,43 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)

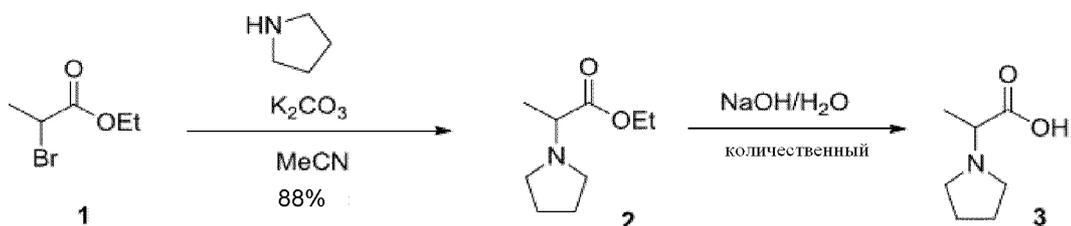
Соединение 2 (80 мг, 0,264 ммоль) и KI (4,5 мг, 0,026 ммоль) растворяли в ДМФА (2,5 мл), и затем перемешивали в течение 10 минут. Добавляли к ним раствор диметиламина (40% по массе в H_2O) (0,14 мл, 2,64 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 20 часов. Проводили экстракцию, применяя

дистиллированную воду и EA несколько раз. Затем, осуществляли сушку, применяя $MgSO_4$, и затем проводили фильтрование. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем разделяли, применяя препаративную ТСХ.

Оранжевый твердый остаток 22,8 мг (28%)

Соединение 72: 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,03–8,01 (м, 2H), 7,60 (т, $J=7,5$ Гц, 7,8 Гц, 1H), 7,37 (т, $J=7,8$ Гц, 7,5 Гц, 1H), 4,36 (т, $J=6,9$ Гц, 7,2 Гц, 2H), 3,11–3,07 (м, 1H), 2,65 (т, $J=7,2$ Гц, 6,9 Гц, 2H), 2,32 (с, 6H), 1,42 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

Пример 65. [получение соединения 65]



Соединение **1** (этил-2-бромпропионат, 2 г, 11,05 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл). Добавляли к нему K_2CO_3 (4,6 г, 33,14 ммоль), и затем добавляли к ним пирролидин (2,8 мл, 33,14 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота. Осуществляли перемешивание в течение 22 часов при комнатной температуре, и затем добавляли к ним 1 N водный раствор NaOH (30 мл) и дополнительно перемешивали в течение 10 минут. Добавляли к реакционному раствору дистиллированную воду и EA и экстрагировали несколько раз. Затем, осуществляли сушку, применяя $MgSO_4$, и затем проводили фильтрование. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем собирали в неизменном виде.

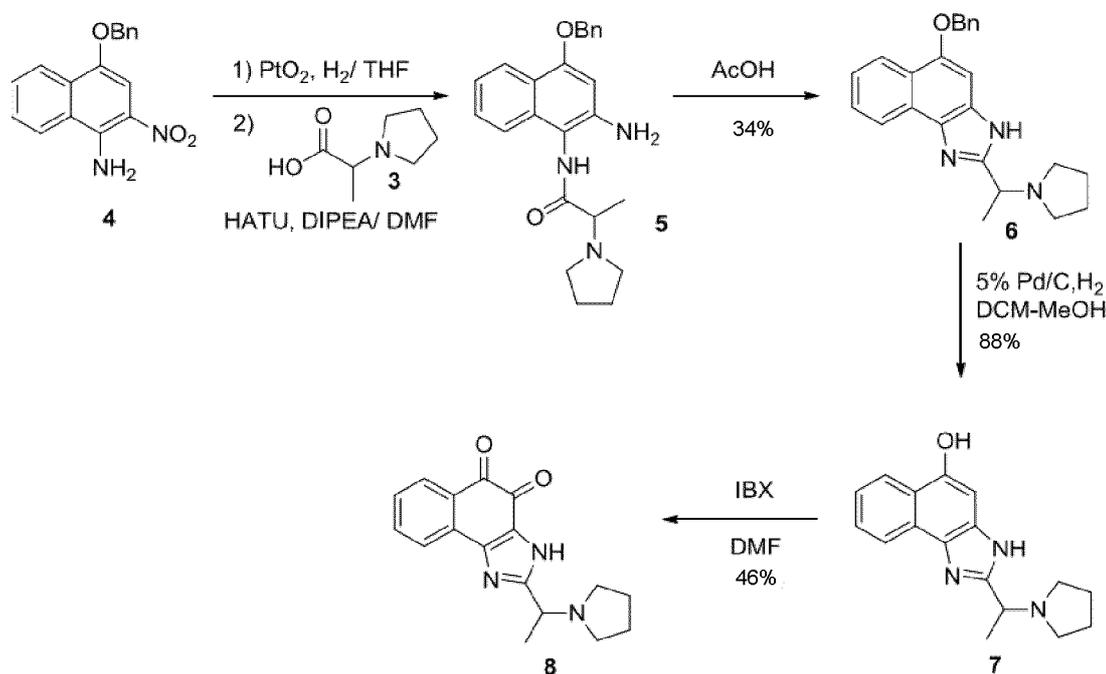
Бесцветное масло 1,67 г (88%)

В ледяной бане, водный 10% по массе раствор NaOH (0,52 г/5,2 мл) добавляли к соединению **2** (1,5 г, 8,76 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали на лед и pH доводили до приблизительно 2, применяя водный 4 M раствор HCl. Добавляли к нему EA, и водный слой промывали несколько

раз, и затем отделенный водный слой упаривали в вакууме. Концентрированный раствор снова растворяли в ХМ и MeOH, и нерастворившийся осадок отфильтровывали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем собирали в неизменном виде.

Кремевый твердый остаток (*количественно*)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 10,99 (уш с, 1H), 4,18 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H) 3,74-3,13 (м, 4H), 1,91 (с, 4H), 1,50 (д, $J=7,1$ Гц, 3H)



Соединение 4 (0,5 г, 1,7 ммоль) и PtO_2 (48 мг, 10 моль%) растворяли в THF (8,5 мл), и затем перемешивали в течение 4 часов в атмосфере водорода. Соединение 3 (0,19 г, 1,36 ммоль) и HATU (0,52 г, 1,36 ммоль) растворяли в ДМФА (8,5 мл) и перемешивали в течение 5 минут, и затем раствор соединения 4 фильтровали через целит в реакционный раствор (ХМ 20 мл). Добавляли к реакционному раствору DIPEA (0,9 мл, 5,1 ммоль) и перемешивали в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали на лед и добавляли к нему дистиллированную воду и EA, и затем проводили несколько раз экстракцию. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и

затем разделяли, применяя колоночную хроматографию на силикагеле, с последующим упариванием в вакууме. Концентрированный раствор растворяли в АсОН (34 мл), и затем перемешивали в течение 1,5 часов при 70°C. Реакционный раствор выливали на лед и осуществляли нейтрализацию, применяя насыщенный водный NaHCO₃, и затем проводили несколько раз экстракцию, применяя ЕА. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Белый твердый остаток 0,21 г (34%)

Соединение **6** (0,21 г, 0,56 ммоль) растворяли в смеси MeOH (3 мл) и ХМ (3 мл), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (0,12 г, 10 моль%). Реакционный раствор перемешивали в течение 2,5 часов в атмосфере водорода, и затем фильтровали через целит. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

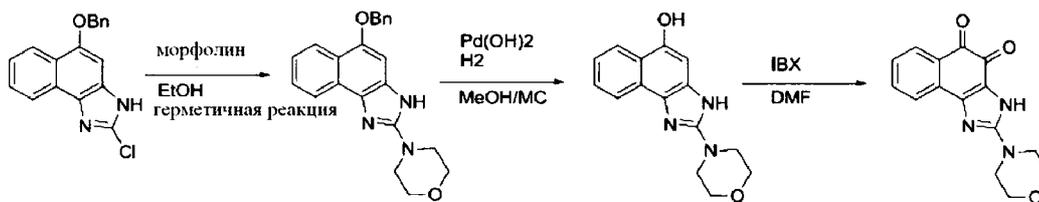
Белый твердый остаток 0,14 г (88%)

В ледяной бане, соединение **7** (0,126 г, 0,45 ммоль) растворяли в ДМФА (9 мл), и затем добавляли к нему IBX (0,32 г, 0,54 ммоль). Реакцию проводили в течение 1,5 часов при комнатной температуре, и затем проводили экстракцию, применяя насыщенный водный NaHCO₃ и ХМ несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем разделяли, применяя препаративную ТСХ.

красно-коричневый твердый остаток 61,6 мг (46%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,5 Гц, 7,7 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,5, 7,7 Гц, 1H), 3,90 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 2,77-2,75 (м, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 1,85 (с, 4H), 1,55 (д, J=6,8 Гц, 3H)

Пример 67. [получение соединения 67]



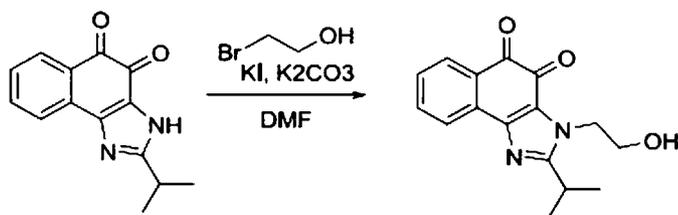
4-(5-(бензилокси)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-2-ил)морфолин
 5-(бензилокси)-2-хлор-3H-нафто[2,1-d]имидазол (100 мг, 0,324 ммоль), пирролидин (1 мл) и EtOH (2 мл) добавляли в герметичную пробирку, и затем оставляли реагировать в течение 72 часов при 130°C. Проводили экстракцию добавлением в нее дистиллированной воды и EA, и затем слой EA отгоняли в вакууме и разделяли короткой колоночной хроматографией. Затем, проводили перекристаллизацию, применяя гексан/EA, посредством этого получая целевое соединение. 96 мг (82%)

2-морфолино-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

MeOH (2,5 мл) добавляли к 4-(5-(бензилокси)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-2-ил)морфолину (90 мг, 0,25 ммоль) и добавляли к нему Pd(OH)₂ (18 мг). После дегазирования, осуществляли замещение, применяя H₂, и затем осуществляли перемешивание в течение 4 часов при комнатной температуре. Проводили фильтрование, применяя фильтровальную бумагу, и затем осуществляли отгонку в вакууме и добавляли к нему ДМФА (2,5 мл, 0,1 М). Затем, добавляли к нему IBX (74 мг, 0,1 ммоль), и осуществляли перемешивание в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли к нему водн. NaHCO₃, и проводили экстракцию добавлением к нему EA. Слой EA сушили над MgSO₄, фильтровали, отгоняли в вакууме и разделяли колонкой, посредством этого получая целевое соединение. 18 мг (25%)

Соединение 67: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,39 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,72-3,65 (м, 4H), 3,62-3,57 (м, 4H)

Пример 68. [получение соединения 68]



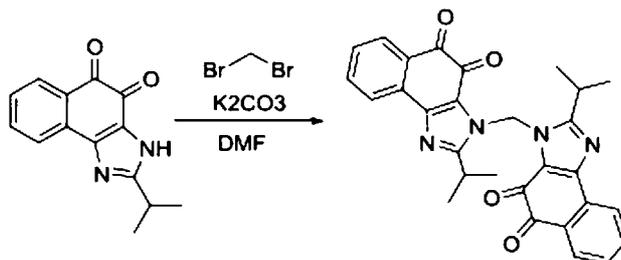
Соединение 68: 3-(2-гидроксиэтил)-2-изопропил-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

ДМФА (62 мл, 0,2М) добавляли к соединению 1 (3 г, 12,486 ммоль), и затем последовательно добавляли к нему K_2CO_3 (3,45 г, 24,973 ммоль), KI (2,07 г, 12,486 ммоль) и бромэтанол (1,8 мл, 24,97 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 2 дней при 90°C.

Проводили экстракцию добавлением к нему дистиллированной воды и ЕА, и затем слой ЕА отгоняли в вакууме и разделяли колоночной хроматографией. Затем, проводили перекристаллизацию, применяя гексан/ЕА, посредством этого получая целевое соединение. 841 мг (24%)

Соединение 68: 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 7,94 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,42 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,02-3,97 (м, 2H), 3,23-3,19 (м, 1H), 2,48-2,45 (м, 1H), 1,42 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

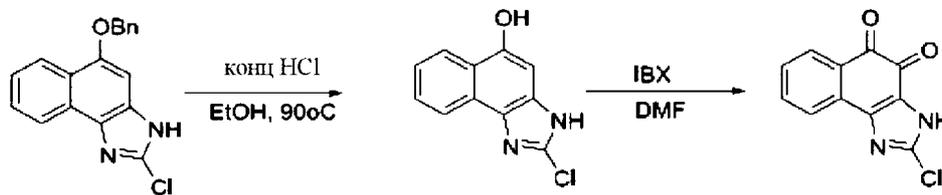
Пример 69. [получение соединения 69]



Соединение 1 (500 мг, 2,08 ммоль) добавляли к ДМФА (20 мл, 0,1 М), и затем добавляли к нему K_2CO_3 (575 мг, 4,16 ммоль) и дибромметан (173 мкл, 2,479 ммоль) и оставляли реагировать в течение 5 часов при 50°C. Проводили экстракцию добавлением к нему водн. $NaHCO_3$ и ЕА, осуществляли сушку, применяя $MgSO_4$, и затем проводили фильтрование и отгонку в вакууме. Затем, осуществляли разделение, применяя колонку, посредством этого получая целевое соединение. 100 мг (20%)

Соединение 69: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,06 (т, $J=8,1$ Гц, 4H), 7,66 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,21 (с, 2H), 3,06-2,97 (м, 2H), 1,17 (д, $J=6,6$ Гц, 12H)

Пример 70. [получение соединения 70]



2-хлор-3H-нафто[2,1-d]имидазол-5-ол

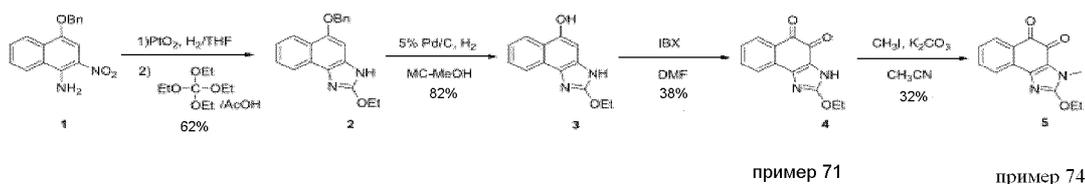
EtOH (1 мл) добавляли к 5-(бензилокси)-2-хлор-3H-нафто[2,1-d]имидазолу (80 мг, 0,259 ммоль) и добавляли к нему конц. HCl (1 мл). Осуществляли кипячение с обратным холодильником в течение 2,5 часов при перемешивании. Осуществляли нейтрализацию, применяя водн. NaHCO_3 , и затем проводили экстракцию, применяя EA. Слой EA сушили над MgSO_4 , фильтровали, и затем отгоняли в вакууме. Затем, проводили перекристаллизацию, применяя гексан/EA, посредством этого получая целевое соединение. 35 мг (62%)

2-хлор-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

DMFA (1,6 мл, 0,1 М) добавляли к 2-хлор-3H-нафто[2,1-d]имидазол-5-олу (35 мг, 0,16 ммоль), и затем добавляли к нему IBX (105 мг, 0,177 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 2 часов. Проводили экстракцию добавлением к нему водн. NaHCO_3 и EA, и затем осуществляли сушку, применяя Na_2SO_4 , и проводили фильтрование. После отгонки в вакууме, проводили перекристаллизацию, применяя гексан/EA, посредством этого получая целевое соединение. 13 мг (35%)

Соединение 70: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=6,6$ Гц, 1H)

Примеры 71 и 74. [получение соединений 71 и 74]



Соединение **1** (1 г, 6,4 ммоль) и PtO₂ (0,1 г, 10 моль%) растворяли в THF (34 мл, 0,1 М), и затем перемешивали в течение 2,5 часов в атмосфере водорода. После фильтрования через целит (ХМ 50 мл), осуществляли упаривание в вакууме. В ледяной бане, продукт реакции снова растворяли в AcOH (17 мл) и добавляли к нему тетраэтоксиметан (0,9 мл, 4,08 ммоль). Осуществляли перемешивание в течение 30 минут при комнатной температуре, и затем реакционный раствор выливали на лед, и нерастворившийся осадок отфильтровывали.

Коричнево-зеленый твердый остаток 0,67 г (62%)

Соединение **2** (0,67 г, 0,2,1 ммоль) растворяли в смеси MeOH (10 мл) и DCM (10 мл). Добавляли к нему 5% Pd/C (0,44 г, 10 моль%), с последующим перемешиванием в течение 4 часов в атмосфере водорода. Проводили фильтрование через целит, и затем осуществляли упаривание в вакууме. Затем, осуществляли очистку перекристаллизацией.

Темно-коричневый твердый остаток 0,39 г (82%)

В ледяной бане, соединение **3** (0,38 г, 1,67 ммоль) растворяли в ДМФА (11 мл), и затем добавляли к нему IBX (1,2 г, 2,01 ммоль). Реакцию проводили в течение 16 часов при комнатной температуре, и затем проводили экстракцию, применяя насыщенный водный NaHCO₃ и EA несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем разделение осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле. Затем, осуществляли очистку перекристаллизацией.

Коричневый твердый остаток 0,15 г (38%)

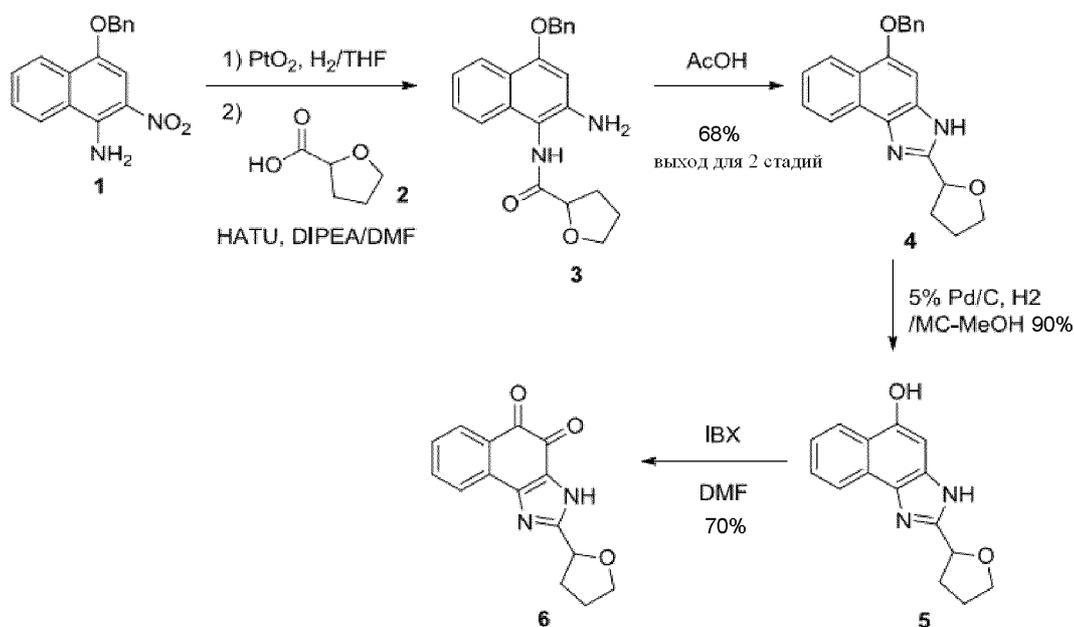
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,98 (уш с, 1H), 7,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,71–7,61 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 7,2 Гц, 1H), 4,51 (кв, J=6,9 Гц, 7,2 Гц, 2H), 1,37 (т, J=6,9 Гц, 7,2 Гц, 3H)

Соединение **4** (50 мг, 0,21 ммоль) растворяли в CH₃CN (4

мл). Добавляли к нему K_2CO_3 (86 мг, 0,62 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 10 минут. Добавляли к нему йодметан (18 мкл, 0,29 ммоль) и нагревали при $80^\circ C$, с последующим перемешиванием в течение одного часа. Реакционный раствор выливали на лед и проводили экстракцию, применяя насыщенный водный $NaHCO_3$ и EA несколько раз. Отделенный органический слой сушили над $MgSO_4$, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,82 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,57 (кв, $J=7,2$ Гц, 6,9 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 1,41 (т, $J=6,9$ Гц, 7,2 Гц, 3H)

Пример 73. [получение соединения 73]



Соединение **1** (2 г, 6,8 ммоль) и PtO_2 (0,15 г, 10 моль%) растворяли в THF (68 мл), и затем перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода. Соединение **2** (0,59 мл, 6,12 ммоль) и HATU (2,3 г, 6,12 ммоль) растворяли в ДМФА (34 мл) и перемешивали в течение 5 минут, и затем раствор соединения **1** фильтровали через целит в реакционный раствор (ХМ 50 мл). Добавляли к ним DIPEA (3,5 мл, 20,39 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали на лед и проводили экстракцию,

применяя насыщенный водный раствор NaCl и EA несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали и упаривали в вакууме. Продукт реакции снова растворяли в AcOH (68 мл), и затем перемешивали в течение одного часа при 70°C. Реакционный раствор выливали на лед и осуществляли нейтрализацию, применяя насыщенный водный NaHCO₃, и затем проводили несколько раз экстракцию, применяя EA. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем осуществляли разделение колоночной хроматографией на силикагеле. Затем, осуществляли очистку перекристаллизацией.

Кремевый твердый остаток 1,6 г (68%)

Соединение **4** (1,6 г, 4,65 ммоль) растворяли в MeOH (25 мл) и DCM (25 мл), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (0,99 г, 10 моль%). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода, и затем фильтровали через целит. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

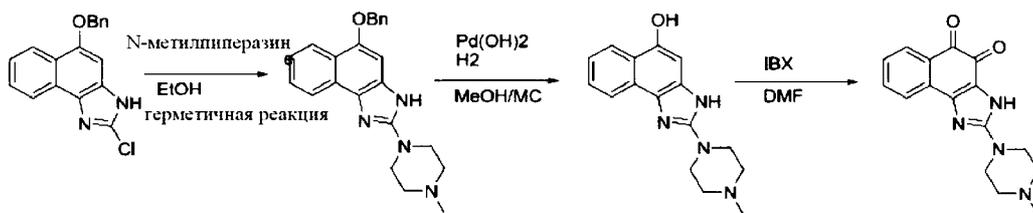
Кремевый твердый остаток 1,06 г (90%)

В ледяной бане, соединение **5** (0,157 г, 0,62 ммоль) растворяли в DMFA (6 мл), и затем добавляли к нему IBX (0,44 г, 0,74 ммоль). Реакцию проводили в течение 24 часов при комнатной температуре, и затем добавляли к нему насыщенный водный NaHCO₃ и EA, и проводили несколько раз экстракцию. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Красно-коричневый твердый остаток 0,116 г (70%)

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 13,57 (уш с, 1H), 7,88–7,85 (м, 2H), 7,67 (т, J=7,2 Гц, 7,8 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 7,5 Гц, 1H), 4,97 (т, J=7,2Гц, 6,3 Гц, 1H), 4,00–3,93 (м, 1H), 3,85–3,78 (м, 1H), 2,31–2,10 (м, 2H), 2,05–1,89 (м, 2H)

Пример 75. [получение соединения 75]



5-(бензилокси)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-3H-нафто[2,1-d]имидазол

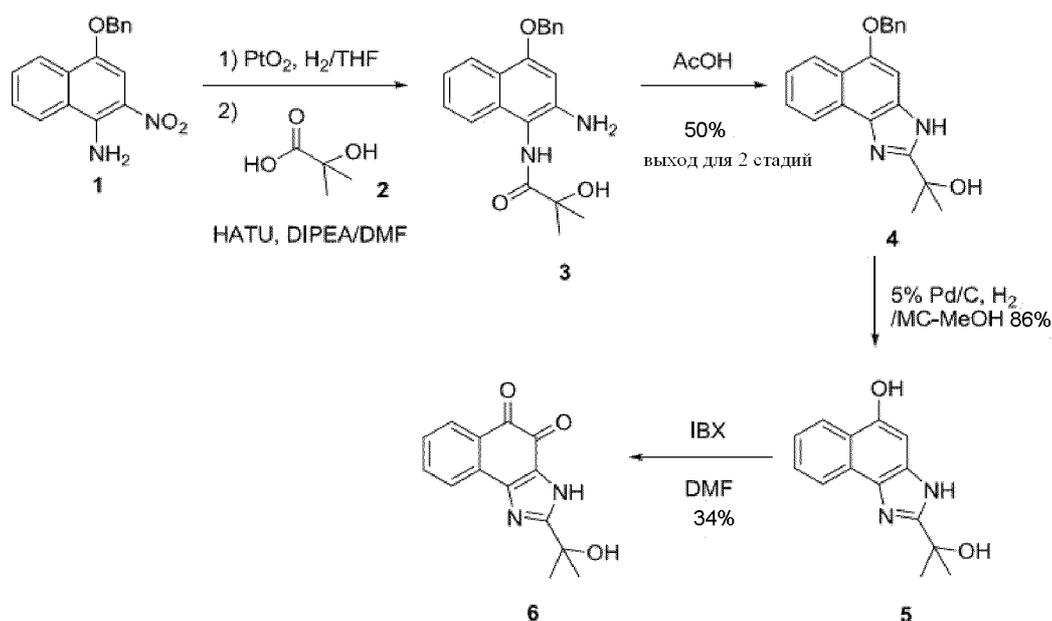
5-(бензилокси)-2-хлор-3H-нафто[2,1-d]имидазол (100 мг, 0,324 ммоль), пирролидин (1 мл) и EtOH (1 мл) добавляли в герметичную пробирку, и затем оставляли реагировать в течение 48 часов при 130°C. Добавляли к нему дистиллированную воду и EA для экстракции, и затем слой EA отгоняли в вакууме и разделяли короткой колоночной хроматографией, посредством этого получая целевое соединение. 150 мг (90%)

2-(4-метилпиперазин-1-ил)-3H-нафто[2,1-d]имидазол-4,5-дион

MeOH (4 мл) добавляли к 5-(бензилокси)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-3H-нафто[2,1-d]имидазолу (150 мг, 0,403 ммоль), и добавляли к нему Pd(OH)₂ (20 мг). После дегазирования, замещение осуществляли, применяя H₂, и затем перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. После фильтрования, применяя фильтровальную бумагу, осуществляли отгонку в вакууме, и добавляли к ним ДМФА (2 мл, 0,2 М), и затем добавляли к ним IBX (120 мг, 0,2 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли к ним водн. NaHCO₃, и проводили экстракцию добавлением к ним EA. Слой EA сушили над MgSO₄, фильтровали, отгоняли в вакууме, и разделяли колонкой, посредством этого получая целевое соединение. 20 мг (17%)

Соединение 75: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 4,25-4,20 (м, 2H), 4,0-3,89 (м, 2H), 2,68-2,50 (м, 4H), 2,39 (с, 3H)

Пример 76. [получение соединения 76]



Соединение **1** (0,5 г, 1,7 ммоль) и PtO_2 (48 мг, 10 моль%) растворяли в THF (17 мл), и затем перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода. Соединение **2** (0,14 г, 1,36 ммоль) и HATU (0,52 г, 1,36 ммоль) растворяли в DMF (8,5 мл) и перемешивали в течение 10 минут, и затем раствор соединения **1** фильтровали через целит в реакционный раствор (ХМ 20 мл). Добавляли к ним DIPEA (0,9 мл, 5,1 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали на лед и проводили экстракцию, применяя насыщенный водный раствор NaCl и EA несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали и упаривали в вакууме. Продукт реакции снова растворяли в AcOH (34 мл), и затем перемешивали в течение 2,5 часов при 70°C . Реакционный раствор выливали на лед и осуществляли нейтрализацию, применяя насыщенный водный NaHCO_3 , и затем проводили несколько раз экстракцию, применяя EA . Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Кремевый твердый остаток 0,28 г (50%)

Соединение **4** (0,27 г, 0,82 ммоль) растворяли в смеси MeOH (5,5 мл), DCM (5,5 мл) и THF (2 мл), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (0,17 г, 10 моль%). Реакционный раствор перемешивали в

течение 24 часов в атмосфере водорода, и затем фильтровали через целит. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

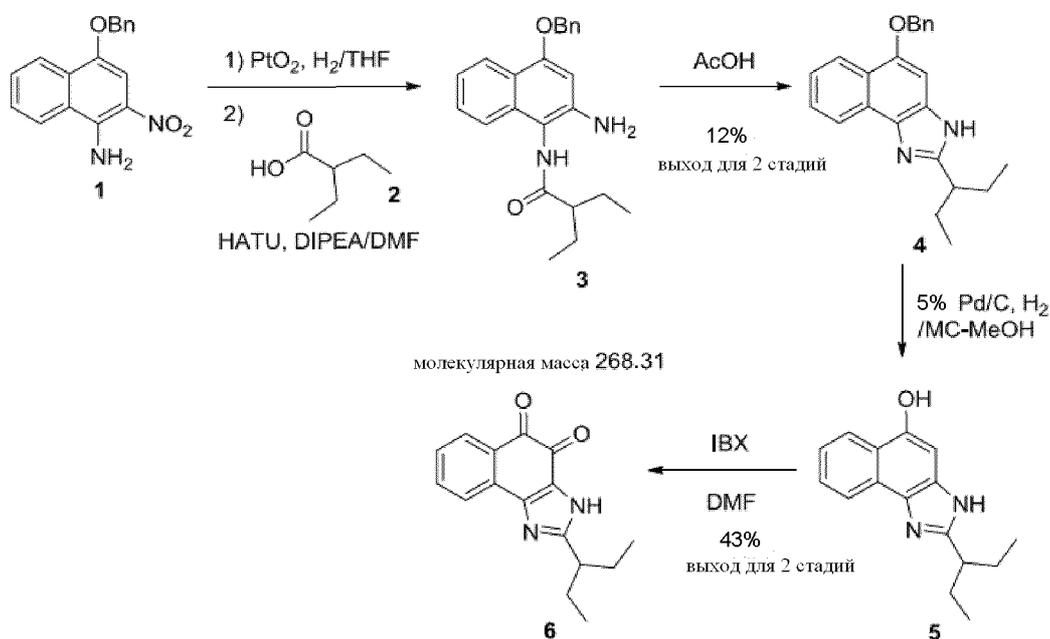
Кремевый твердый остаток 0,17 г (86%)

В ледяной бане, соединение **5** (0,1 г, 0,413 ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл), и затем добавляли к нему IBX (0,3 г, 0,495 ммоль). Реакцию проводили в течение 4,5 часов при комнатной температуре, и затем проводили экстракцию, применяя насыщенный водный NaHCO₃ и EA несколько раз. Отделенный водный слой экстрагировали, применяя EA. Органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Светло-коричневый твердый остаток 36,1 мг (34%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,52 (уш с, 1H), 7,97 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,2 Гц, 7,5 Гц, 1H), 4,48 (уш с, 1H), 1,80 (с, 6H)

Пример 77. [получение соединения 77]



Соединение **1** (0,5 г, 1,7 ммоль) и PtO₂ (48 мг, 10 моль%) растворяли в THF (17 мл), и затем перемешивали в течение 2,5 часов в атмосфере водорода. Соединение **2** (0,17 мл, 1,36 ммоль) и HATU (0,52 г, 1,36 ммоль) растворяли в ДМФА (8,5 мл) и перемешивали в течение 30 минут, и затем раствор соединения **1**

фильтровали через целит в реакционный раствор (ХМ 20 мл). Добавляли к ним DIPEA (0,9 мл, 5,1 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали на лед и проводили экстракцию, применяя насыщенный водный раствор NaCl и EA несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали и упаривали в вакууме. Продукт реакции растворяли в AcOH (34 мл), и затем перемешивали в течение 5 часов при 70°C. Реакционный раствор выливали на лед, и осуществляли нейтрализацию, применяя насыщенный водный NaHCO₃, и затем проводили несколько раз экстракцию, применяя EA. Отделенный органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем осуществляли разделение колоночной хроматографией на силикагеле. Затем, осуществляли очистку перекристаллизацией.

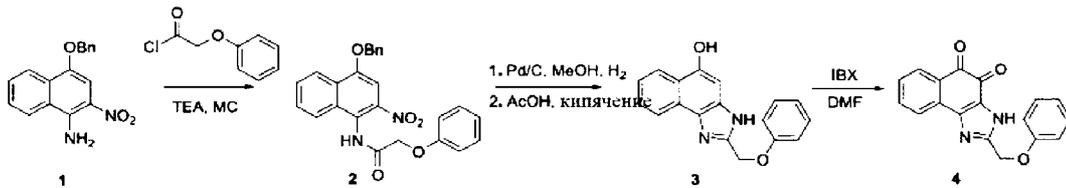
Кремевый твердый остаток 70,6 мг (12%)

Соединение **4** (66,7 мг, 0,194 ммоль) растворяли в смеси MeOH (2 мл) и DCM (2 мл), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (41 мг, 10 моль%). Реакционный раствор перемешивали в течение 15 часов в атмосфере водорода, и затем фильтровали через целит. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме. В ледяной бане, концентрированный раствор растворяли в DMFA (4 мл), и затем добавляли к нему IBX (0,14 г, 0,232 ммоль). Реакцию проводили в течение 2 часов при комнатной температуре, и затем проводили экстракцию, применяя насыщенный водный NaHCO₃ и EA несколько раз. Органический слой сушили над MgSO₄, и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем осуществляли очистку, применяя препаративную ТСХ.

Красный твердый остаток 22,5 мг (43%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,20 (уш с, 1H), 8,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 2,90-2,81 (м, 1H), 1,87 (кв, J=7,2 Гц, 4H), 0,93 (т, J=7,2 Гц, 6H)

Пример 78. [получение соединения 78]

**1→2**

В круглодонной колбе, соединение **1** (0,15 г, 0,5 ммоль) растворяли в ХМ (2,5 мл), и добавляли к нему триэтиламин (0,03 мл, 2,0 ммоль). Осуществляли перемешивание в течение 10 минут, и затем медленно добавляли к нему 2-феноксиацетилхлорид (1,5 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов, продукт реакции гасили водным раствором NaHCO_3 . Проводили экстракцию, применяя ХМ несколько раз, и затем проводили обработку Na_2SO_4 , фильтрование и упаривание в вакууме. Проводили перекристаллизацию, применяя ЕА/гексан, посредством этого получая соединение **2** (0,15 г, 71%).

2→3

В круглодонной колбе, соединение **2** (0,5 ммоль) растворяли в MeOH (0,2 М), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (0,05 моль%). Внутреннее пространство колбы заполняли H_2 баллоном с H_2 , и затем оставляли реагировать в течение 2 часов при комнатной температуре. После реакции, проводили фильтрование через целит, с последующим концентрированием. Добавляли к концентрированному продукту реакции AcOH (5 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Продукт реакции упаривали в вакууме, и затем добавляли к нему ЕА (20 мл) и осуществляли промывку, применяя водный раствор NaHCO_3 три раза. Слой ЕА отделяли, обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали, и упаривали в вакууме, и затем осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая неочищенное соединение **3**.

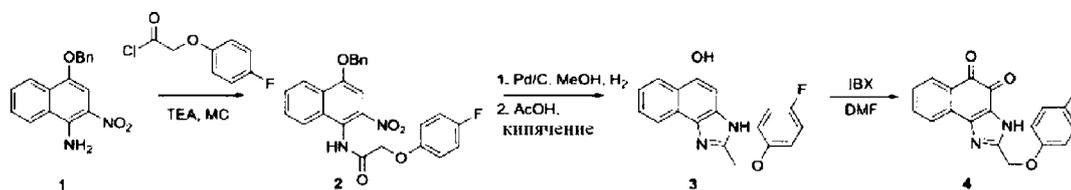
3→4

Соединение **3** (0,3 ммоль) растворяли в ДМФА (0,1 М), и затем температура понижали до 0°C . Добавляли к нему 47% IBX (0,36 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 1 часа.

Продукт реакции гасили, применяя водный раствор NaHCO_3 , и затем экстрагировали, применяя ЕА. Слой ЕА промывали водным раствором NaHCO_3 несколько раз. Слой ЕА обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение **4** (1,1 мг, выход 2 стадий 1%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,98 (уш с, 1H), 7,47 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,18-7,11 (м, 3H), 6,97 (уш с, 1H), 6,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,66 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,23 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

Пример 79. [получение соединения 79]



1->2

В круглодонной колбе соединение **1** (1,47 г, 5,0 ммоль) растворяли в ХМ (25 мл) и добавляли к нему триэтиламин (2,81 мл, 20 ммоль). Осуществляли перемешивание в течение 10 минут, и затем медленно добавляли к ним 2-(4-фторфенокси)ацетилхлорид (15 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов, продукт реакции гасили, применяя водный раствор NaHCO_3 . Проводили экстракцию, применяя несколько раз ХМ, и затем проводили обработку Na_2SO_4 , фильтрование и упаривание в вакууме. Осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение **2** (2,0 г, 90%).

2->3

В круглодонной колбе соединение **2** (2,0 г, 4,48 ммоль) растворяли в MeOH (0,2 М), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (0,05 моль%). Внутреннее пространство колбы заполняли H_2 баллоном с H_2 , и затем оставляли реагировать в течение 2 часов при комнатной температуре. После реакции, проводили фильтрование через целит, и затем осуществляли концентрирование. Добавляли к концентрированному продукту реакции AcOH (20 мл) и кипятили с обратным холодильником в

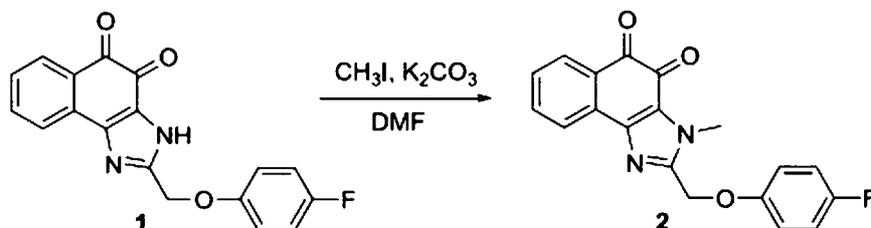
течение 5 часов. Продукт реакции упаривали в вакууме, и затем добавляли к нему ЕА (20 мл), и продукт реакции промывали водным раствором NaHCO_3 три раза. Слой ЕА отделяли, обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме, и затем перекристаллизовывали, применяя ЕА/гексан, посредством этого получая соединение **3** (0,57 г, 41%).

3→4

Соединение **3** (0,57 г, 1,85 ммоль) растворяли в ДМФА (0,05М), и затем температура понижали до 0°C . Добавляли к нему 47% IBX (1,32 г, 2,22 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 1 часа. Продукт реакции гасили, применяя водный раствор NaHCO_3 , и затем экстрагировали, применяя ЕА. Слой ЕА промывали водным раствором NaHCO_3 несколько раз. Слой ЕА обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение **4** (25 мг, 5%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,54 (уш, 1H), 8,11–8,06 (м, 1H), 7,97–7,94 (м, 1H), 7,52–7,42 (м, 1H), 7,07–6,93 (м, 4H), 5,27 (с, 2H)

Пример 80. [получение соединения 80]

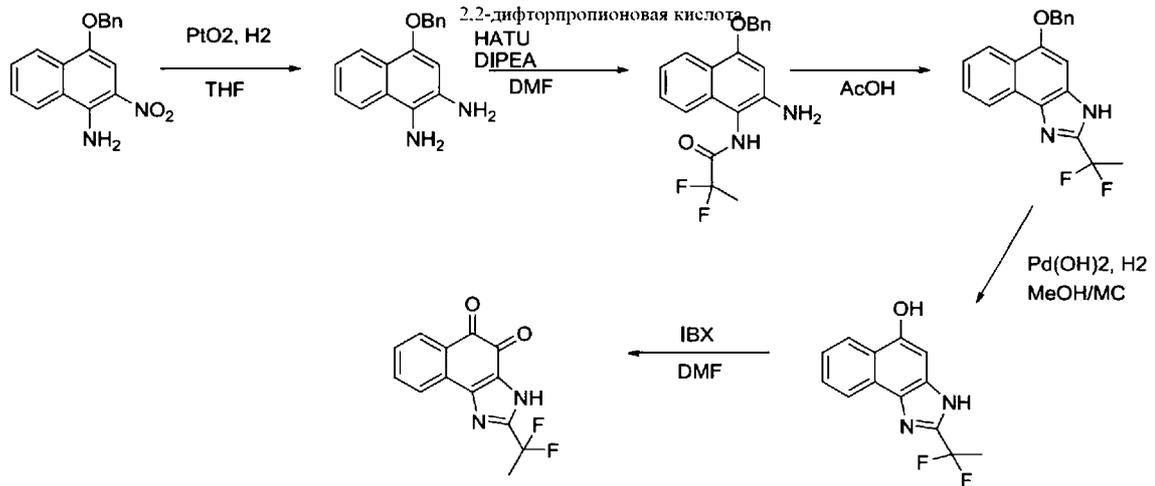


Соединение **1** (19 мг, 0,059 ммоль) растворяли в ДМФА (0,1 М). Добавляли к продукту реакции K_2CO_3 (24 мг, 0,177 ммоль), и затем перемешивали в течение 20 минут. Добавляли к продукту реакции CH_3I (12 мг, 0,083 ммоль) и нагревали при 60°C . Протекание реакции контролировали ТСХ, и затем продукт реакции гасили добавлением воды (20 мл). Проводили три раза экстракцию, применяя ЕА (20 мл), и затем отделенный слой ЕА промывали три раза водой (20 мл). Отделенный слой ЕА обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Проводили перекристаллизацию, применяя ЕА/гексан, посредством

этого получая соединение **2** (7,9 мг, 40%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,06–8,03 (дд, J=4,8, 1,2Гц, 1H), 7,97–7,94 (дд, J=4,8, 1,2Гц, 1H), 7,66–7,60 (тд, J=7,5, 1,2Гц, 1H), 7,44–7,38 (тд, J=7,5, 1,2Гц, 1H), 7,05–6,97 (м, 4H), 5,22 (с, 2H), 4,06 (с, 3H)

Пример 82. [получение соединения 82]



Соединение 4: 5-(бензилокси)-2-(1,1-дифторэтил)-3Н-нафто[2,1-d]имидазол

THF (2 мл, 0,5M) добавляли к 4-(бензилокси)-2-нитронафталин-1-амину (300 мг, 1,019 ммоль), и затем добавляли к нему PtO₂ (20 мг), и осуществляли дегазирование. Затем, осуществляли замещение, применяя H₂. Осуществляли перемешивание в течение 3 часов при комнатной температуре, и затем проводили фильтрование. Последовательно добавляли к фильтрату 2,2-дифторпропионовую кислоту (146 мг, 1,325 ммоль), DMFA (6 мл) и HATU (504 мг, 1,325 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли к фильтрату перемешиваемую кислую молекулу, и добавляли к ним DIPEA (0,36 мл, 2,038 ммоль), и затем осуществляли перемешивание в течение 0,5 часов при комнатной температуре. После исчезновения исходного соединения, добавляли к ним AcOH (11 мл, 0,1 M), и оставляли реакцию в течение одного часа при 90°C. Добавляли к продукту реакции водн. NaHCO₃, и затем добавляли к ним EA для экстракции. Слой EA сушили над MgSO₄, и проводили фильтрование и отгонку в

вакууме. Затем, осуществляли очистку, применяя колонку, посредством этого получая целевое соединение. 182 мг (53%)

Соединение 5: 2-(1,1-дифторэтил)-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-5-ол

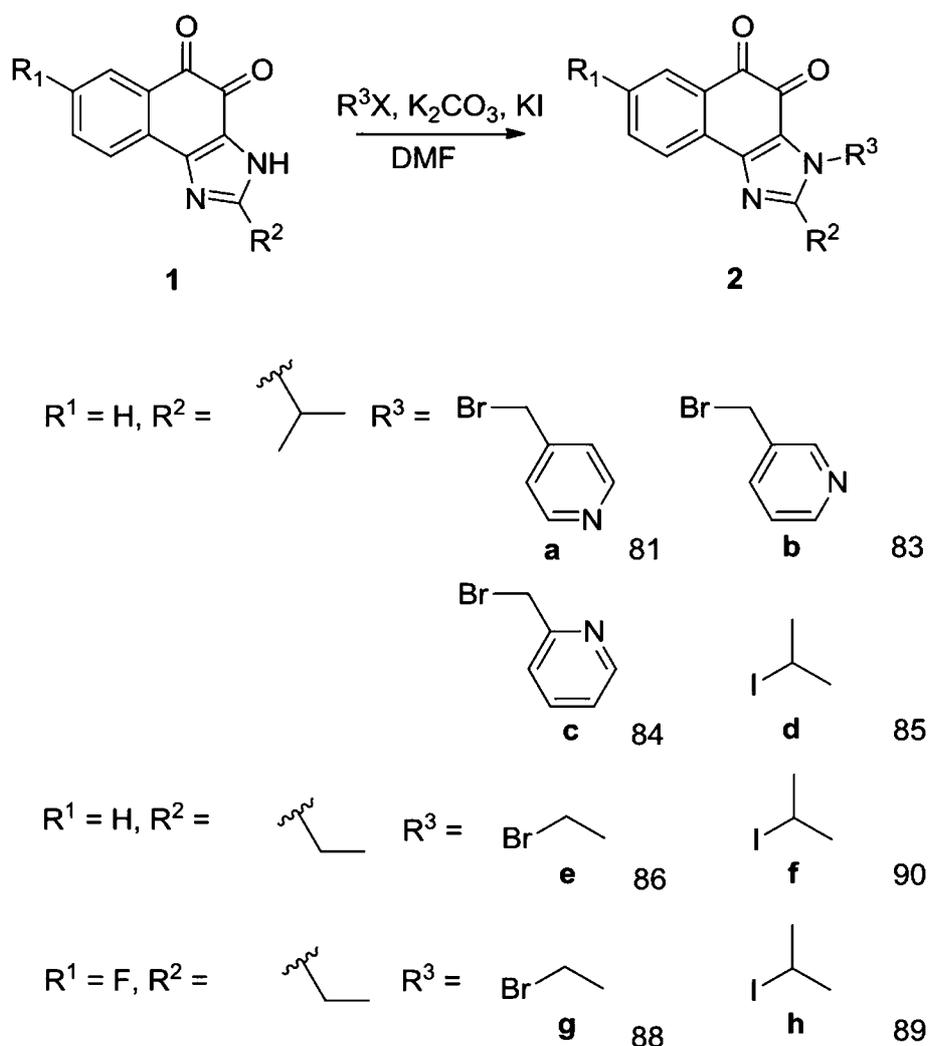
MeOH (2 мл) и ХМ (1 мл) добавляли к 5-(бензилокси)-2-(1,1-дифторэтил)-3Н-нафто[2,1-d]имидазолу (100 мг, 0,3 ммоль), и добавляли к нему Pd(OH)₂. После дегазирования, осуществляли замещение, применяя Н₂, и затем перемешивали в течение 2,5 часов при комнатной температуре. Проводили фильтрование через целит, и затем проводили перекристаллизацию, применяя ЕА/гексан, посредством этого получая целевое соединение. 59 мг (80%)

Соединение 82

DMFA (1,2 мл, 0,1 М) добавляли к 2-(1,1-дифторэтил)-3Н-нафто[2,1-d]имидазол-5-олу (30 мг, 0,12 ммоль), и затем добавляли к нему IBX (78 мг, 0,132 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 24 часов при комнатной температуре. Добавляли к ним 1 N HCl, и проводили экстракцию добавлением к ним ЕА. Слой ЕА сушили над MgSO₄, фильтровали, отгоняли в вакууме и разделяли, применяя препаративную ТСХ, посредством этого получая целевое соединение. 21 мг (67%)

Соединение 82: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,98 (уш.с, 1H), 7,66 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,18 (т, J=18,9 Гц, 2H)

Примеры 81, 83, 84, 85, 86 88 и 89. [получение соединений 81, 83, 84, 85, 86 88, 89 и 90]



Экспериментальный способ

Соединение **1** (1,0 ммоль) растворяли в ДМФА (0,2М). Добавляли к продукту реакции K_2CO_3 (1,5 ммоль) и KI (0,01 ммоль), и затем перемешивали в течение 20 минут. Добавляли к продукту реакции R^3X (1,2 ммоль) и нагревали при 60°C . После подтверждения протекания реакции ТСХ, продукт реакции гасили водой (20 мл). Проводили три раза экстракцию, применяя ЕА (20 мл), и затем отделенный слой ЕА промывали три раза водой (20 мл). Отделенный слой ЕА обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Проводили перекристаллизацию, применяя ЕА/гексан, или осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение **2**.

[**2a**, соединение 81] выход: 10%, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,53–8,50 (м, 2H), 7,92–7,87 (м, 2H), 7,72–7,67 (м, 1H), 7,49–7,43 (м, 1H), 7,19–7,18 (м, 2H), 5,64 (с, 2H), 3,12–3,08 (м, 1H), 1,18–1,16 (д, $J=5,4$ Гц, 6H)

[**2b**, соединение 83] выход: 29%, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,55 (м, 1H), 8,52-8,51 (м, 1H), 8,04-8,02 (м, 2H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 3,10-3,05 (м, 1H), 1,34-1,36 (д, J=6,9Гц, 6H)

[**2c**, соединение 84] выход: 10%, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,53-8,52 (м, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,39-7,27 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 1H), 5,71-5,54 (м, 2H), 3,36-3,32 (м, 1H), 1,37-1,35 (д, J=6,9Гц, 6H)

[**2d**, соединение 85] выход: 49%, соединение 58: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,69 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,28 (т, J=6,6 Гц, 1H), 3,34-3,26 (м, 5H), 2,47-2,45 (м, 2H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 4H), 1,31 (д, J=6,9 Гц, 6H)

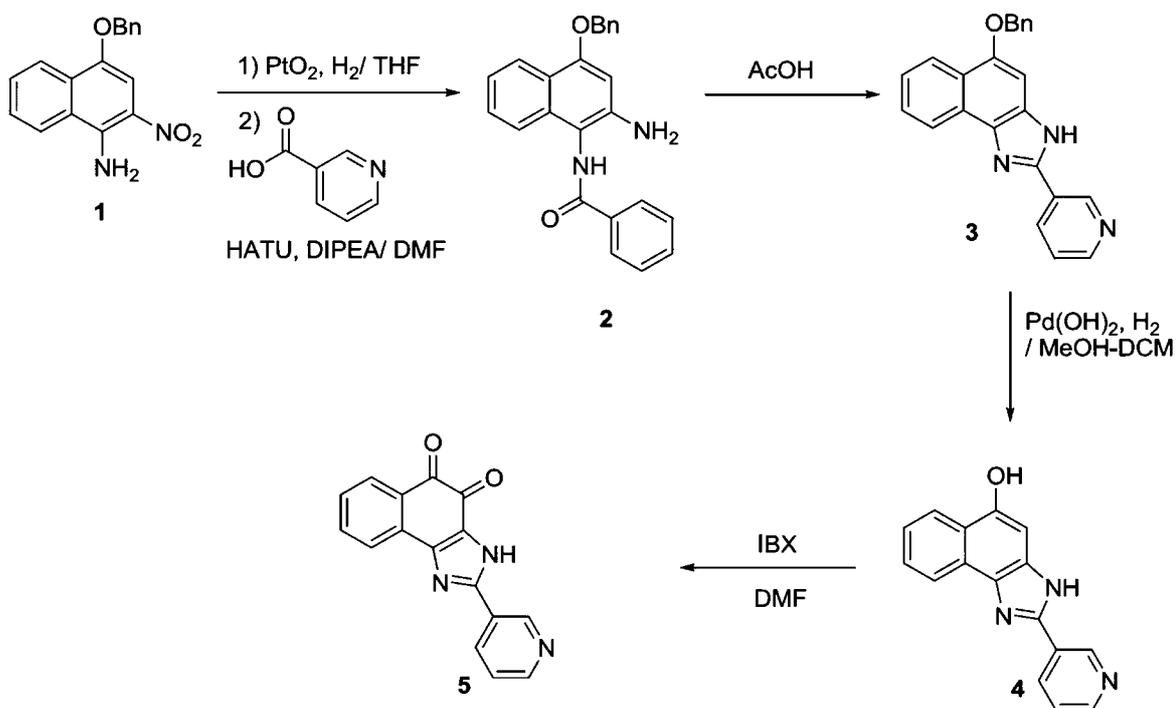
[**2e**, соединение 86] выход: 44%, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,03-7,94 (м, 2H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 4,35-4,28 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 2,85-2,77 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 1,46-1,40 (м, 6H)

[**2f**, соединение 90] выход: 10%, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,04-7,99 (м, 2H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,41-7,35 (м, 1H), 4,73 (м, 1H), 2,93-2,85 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,63-1,61 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,44-1,41 (т, J=7,5 Гц, 3H)

[**2g**, соединение 88] выход: 10%, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,98-7,94 (дд, J=8,4, 5,1 Гц, 1H), 7,71-7,68 (дд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,33-7,27 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 4,34-4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,84-2,76 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,49-1,40 (м, 6H)

[**2h**, соединение 89] выход: 10%, ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,01-7,96 (м, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 2,89-2,84 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,68-1,66 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,43-1,38 (т, J=7,5 Гц, 3H)

Пример 87. [получение соединения 87]



Соединение **1** (300 мг, 6,8 ммоль) и PtO_2 (20 мг, 10 моль%) растворяли в THF (10 мл), и затем перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода. Никотиновую кислоту (100 мг, 0,815 ммоль) и HATU (310 мг, 0,815 ммоль) растворяли в ДМФА (34 мл) и перемешивали в течение 5 минут, и затем раствор соединения **1** фильтровали через целит в реакционный раствор (ХМ 10 мл). Добавляли к ним DIPEA (0,53 мл, 3,057 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали на лед, и проводили экстракцию, применяя насыщенный водный раствор NaCl и EA несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали и упаривали в вакууме. Продукт реакции снова растворяли в AcOH (68 мл), и затем перемешивали в течение одного часа при 70°C . Реакционный раствор выливали на лед и осуществляли нейтрализацию, применяя насыщенный водный NaHCO_3 . Затем, проводили несколько раз экстракцию, применяя EA. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем осуществляли разделение колоночной хроматографией на силикагеле. Затем, осуществляли очистку перекристаллизацией.

Кремевый твердый остаток 126 мг

Соединение **6** (120 мг, 4,65 ммоль) растворяли в смеси MeOH

(2 мл) и DCM (2 мл), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (24 мг, 10 моль%). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода, и затем фильтровали через целит. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Кремевый твердый остаток 42 мг

В ледяной бане соединение **4** (40 мг, 0,153 ммоль) растворяли в ДМФА (1,5 мл), и затем добавляли к нему IBX (100 мг, 0,168 ммоль). Реакцию проводили в течение 24 часов при комнатной температуре, и затем проводили экстракцию, применяя насыщенный водный NaHCO_3 и EA несколько раз. Отделенный органический слой сушили над MgSO_4 , и затем фильтровали. Отфильтрованный раствор упаривали в вакууме, и затем очищали перекристаллизацией.

Оранжевый твердый остаток 20 мг

^1H ЯМР (300 МГц, небольшое количество $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$) δ 9,48 (с, 1H), 8,69 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,71–7,67 (м, 1H), 7,50–7,43 (м, 2H)

Пример 91. [получение соединения 91]



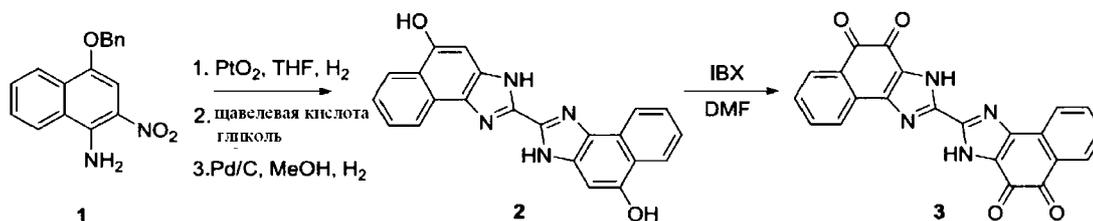
Экспериментальный способ

Соединение **1** (0,10 г, 0,442 ммоль) растворяли в ДМФА (2,2 мл). Добавляли к продукту реакции K_2CO_3 (0,09 г, 0,663 ммоль), и затем перемешивали в течение 20 минут. Добавляли к продукту реакции 2-йодпропан (0,053 мл, 0,530 ммоль) и нагревали при 60°C . Протекание реакции контролировали ТСХ, и затем продукт реакции гасили добавлением воды (20 мл). Проводили экстракцию, применяя EA (20 мл) три раза, и затем отделенный слой EA промывали три раза 2N-NaOH (20 мл). Отделенный слой EA

обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Концентрированный продукт реакции очищали колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение **2** (13,1 мг, 11%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,99–7,97 (м, 1H), 7,93–7,90 (м, 1H), 7,60–7,56 (м, 1H), 7,40–7,35 (м, 1H), 5,07 (м, 1H), 4,84 (м, 1H), 3,47 (уш, 1H), 1,68–1,66 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,63–1,61 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

Пример 92. [получение соединения 92]



1→2

В круглодонной колбе соединение **1** (0,1 г, 0,34 ммоль) растворяли в THF (3,4 мл) и добавляли к нему PtO_2 (0,007 г, 0,07% по массе). Внутреннее пространство колбы заполняли достаточным количеством H_2 , применяя баллон с H_2 , и затем энергично перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. В другой круглодонной колбе дегидрат щавелевой кислоты (0,017 г, 0,136 ммоль) растворяли в гликоле (2,7 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Продукт первой реакции фильтровали, применяя фильтровальную бумагу, и промывали гликолем (1 мл), и затем фильтрат добавляли непосредственно к продукту второй реакции. Продукт реакции кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 12 часов, и затем гасили, применяя водный раствор NaHCO_3 . Продукт реакции экстрагировали, применяя EA. Слой EA отделяли, обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме, и затем добавляли к нему AsOH (10 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Добавляли к продукту реакции EA (20 мл) и промывали водным раствором NaHCO_3 три раза. Слой EA отделяли, обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Концентрированный продукт реакции растворяли в MeOH (0,2M), и

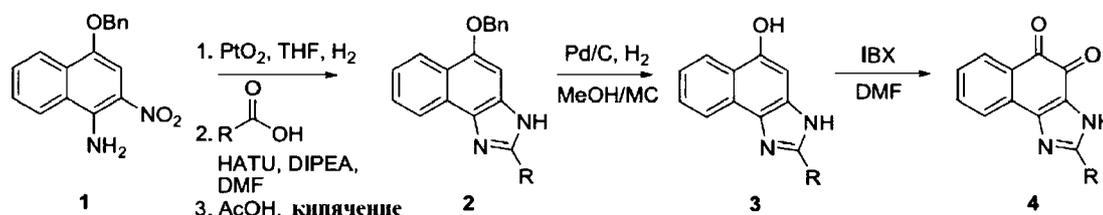
затем добавляли к нему 5% Pd/C (0,05 моль%). Внутреннее пространство колбы заполняли, применяя баллон с H₂, и затем реакцию проводили в течение 2 часов при комнатной температуре. После реакции, проводили фильтрование через целит, и затем проводили перекристаллизацию, применяя ЕА/гексан, посредством этого получая соединение **2**.

2->3

Соединение **2** растворяли в ДМФА (0,1 М), и затем температуру понижали до 0°C. Добавляли к нему 47% IBX (1,2 экв.), с последующим перемешиванием в течение 1 часа. Продукт реакции гасили, применяя водный раствор NaHCO₃, и затем экстрагировали, применяя ЕА. Слой ЕА промывали водным раствором NaHCO₃ несколько раз. Слой ЕА обрабатывали Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме, посредством этого получая соединение **3** (2,1 мг, выход 2 стадий 2%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,92-8,90 (д, J=7,5 Гц, 2H), 8,20-8,17 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,99-7,94 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,83-7,78 (т, J=7,5 Гц, 2H)

Пример 93. [получение соединения 93]



1->2

В круглодонной колбе соединение **1** (0,5 г, 1,7 ммоль) растворяли в THF (17 мл) и добавляли к нему PtO₂ (0,04 г, 0,08% по массе). Внутреннее пространство колбы заполняли достаточным количеством H₂, применяя баллон с H₂, и затем энергично перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. В другой круглодонной колбе, кислоту (1,7 ммоль) и HATU (1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат, 0,65 г, 1,7 ммоль) растворяли в ДМФА (3,5 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Продукт первой реакции фильтровали, применяя фильтровальную

бумагу, и фильтрат с продуктом реакции промывали ДМФА (5 мл). Затем, фильтрат добавляли непосредственно к продукту второй реакции. Медленно добавляли к продукту реакции диизопропилэтиламин (0,59 мл, 3,4 ммоль). Осуществляли перемешивание в течение 2 часов при комнатной температуре, и затем продукт реакции гасили, применяя водный раствор NaHCO_3 . Продукт реакции экстрагировали, применяя ЕА. Слой ЕА отделяли, обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме, и затем добавляли к нему AcOH (10 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Продукт реакции упаривали в вакууме, и затем ЕА (20 мл) добавляли к водному раствору NaHCO_3 и промывали три раза. Слой ЕА отделяли, обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме, и затем осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение **2**.

2->3

В круглодонной колбе, соединение **2** (1,00 ммоль) растворяли в MeOH/XM (каждый является 0,2 М), и затем добавляли к нему 5% Pd/C (0,05 ммоль%). Внутреннее пространство колбы заполняли, применяя баллон с H_2 , и затем оставляли реагировать в течение 2 часов при комнатной температуре. После реакции, проводили фильтрование через целит. Затем, проводили перекристаллизацию, применяя ЕА/гексан, или осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле, посредством этого получая соединение **3**.

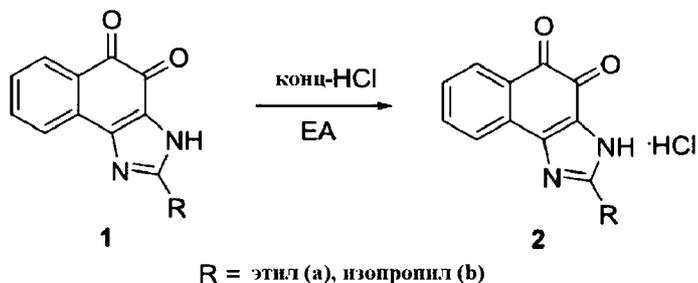
3->4

Соединение **3** (1,0 ммоль) растворяли в ДМФА (0,1 М), и затем температуру понижали до 0°C . Добавляли к нему 47% IBX (1,2 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 1 часа. Продукт реакции гасили, применяя водный раствор NaHCO_3 , и затем экстрагировали, применяя ЕА. Слой ЕА промывали водным раствором NaHCO_3 несколько раз. Слой ЕА обрабатывали Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме. Проводили перекристаллизацию, применяя ЕА/гексан, или осуществляли очистку колоночной хроматографией на силикагеле, посредством

этого получая соединение **4**.

[**4a**, соединение 93] ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 13,37 (уш, 1H), 7,87–7,81 (м, 2H), 7,69–7,64 (м, 1H), 7,45–7,40 (м, 1H), 3,94–3,91 (м, 2H), 3,47–3,39 (м, 2H), 3,08–3,01 (м, 1H), 1,90–1,78 (м, 4H)

Примеры 94 и 95. [получение соединений 94 и 95]



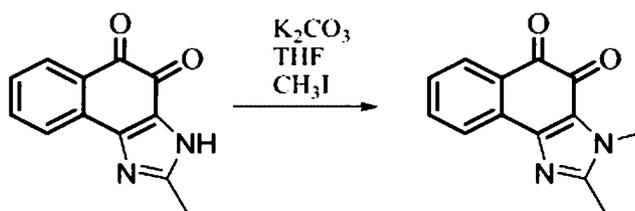
1-→2

Соединение **1** (2,0 ммоль) растворяли в EA (0,1 М), и затем температуру понижали до 0°C. Медленно добавляли к нему 36% конц-HCl (4,0 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Выделенный твердый остаток фильтровали, промывали гексаном (10 мл) и сушили, посредством этого получая соединение **4**.

[**2a**, пример 94] выход: 97%, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,16–8,14 (м, 1H), 7,94–7,91 (м, 1H), 7,75–7,69 (м, 1H), 7,53–7,48 (м, 1H), 4,05–3,99 (м, 1H), 1,40–1,37 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

[**2b**, пример 95] выход: 95%, ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,06–8,04 (м, 1H), 7,94–7,91 (м, 1H), 7,75–7,69 (м, 1H), 7,53–7,47 (м, 1H), 2,92–2,84 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,36–1,31 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

Пример 96. [получение соединения 96]



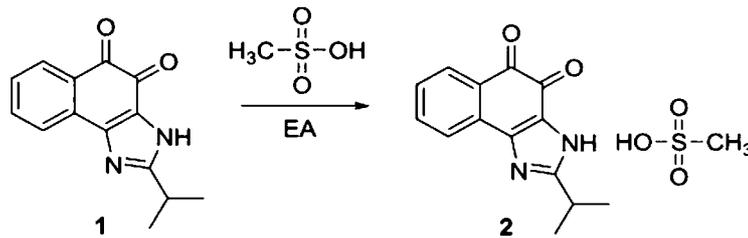
Исходное соединение (90 мг, 0,42 ммоль) добавляли к THF, и затем добавляли к ним K_2CO_3 (112 мг, 0,84 ммоль) и CH_3I (119 мг, 0,84 ммоль). Затем, реакцию проводили в течение 16 часов

при 70°C. Продукт реакции замораживали, и затем добавляли к нему воду и экстрагировали, применяя ЕА. Органический слой сушили над Na₂SO₄, отгоняли в вакууме, и подвергали колоночной хроматографии, посредством этого получая целевое соединение.

77 мг (82%)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 8,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,49 (с, 3H);

Пример 97. [получение соединения 97]



1->2

Соединение 1 (1,0 г, 4,16 ммоль) растворяли в ЕА (0,1 М), и затем температуру понижали до 0°C. Медленно добавляли к нему метансульфокислоту (0,54 мл, 8,32 ммоль), с последующим перемешиванием в течение 30 минут. Выделенный твердый остаток фильтровали и промывали ЕА (10 мл), и затем промывали гексаном (10 мл) и сушили, посредством этого получая соединение 2 (1,4 г, 99%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,16-8,14 (м, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 1,40-1,37 (д, J=6,9 Гц, 6H)

Экспериментальный пример 1: измерение активности NQO1

Раствор для ферментативной реакции содержал 25 мМ Tris/HCl (pH 7,4), 0,14% бычий сывороточный альбумин, 200 мкМ NADH, 77 мкМ цитохром С и 5 нг белка NQO1. Ферментативную реакцию начинали добавлением NADH и проводили при 37°C. В этой связи, скорость реакции измеряли наблюдением поглощения, которое увеличивалось в результате восстановления цитохрома С при 550 нм в течение 10 минут, и NQO1 активность представляли в виде количества восстановленного цитохрома С [нмоль восстановленного цитохрома С/мин/мкг белка].

Коэффициент экстинкции для цитохрома C:21,1
 ммоль/л/см=21,1 мкмоль/мл/см

Результаты приведены в таблице 1 ниже.

Таблица 1

Соединения	NQO1 активность (5 мкМ, [нмоль восстановленного цитохрома С/мин/мкг белка])
пример 1 (соединение 1)	177
пример 2 (соединение 2)	143
пример 3 (соединение 3)	139
пример 4 (соединение 4)	122
пример 5 (соединение 5)	153
пример 6 (соединение 6)	253
пример 7 (соединение 7)	55
пример 8 (соединение 8)	213
пример 9 (соединение 9)	172
пример 10 (соединение 10)	103
пример 11 (соединение 11)	178
пример 12 (соединение 12)	184
пример 13 (соединение 13)	291
пример 14 (соединение 14)	179
пример 15 (соединение 15)	183,3
пример 16 (соединение 16)	94,0
пример 17 (соединение 17)	206,9
пример 18 (соединение 18)	177,5
пример 19 (соединение 19)	24,6
пример 20 (соединение 20)	6,4
пример 21 (соединение 21)	9,1
пример 22 (соединение 22)	206,1
пример 23 (соединение 23)	78,4
пример 24 (соединение 24)	208,2
пример 25 (соединение 25)	173,1
пример 26 (соединение 26)	223,5
пример 27 (соединение 27)	207,4

пример 28 (соединение 28)	177,2
пример 29 (соединение 29)	215,6
пример 30 (соединение 30)	165,1
пример 31 (соединение 31)	127,1
пример 32 (соединение 32)	124,2
пример 33 (соединение 33)	152,5
пример 34 (соединение 34)	153,5
пример 35 (соединение 35)	190,3
пример 36 (соединение 36)	164,6
пример 37 (соединение 37)	215,7
пример 38 (соединение 38)	142,1
пример 39 (соединение 39)	104,7
пример 40 (соединение 40)	192,9
пример 41 (соединение 41)	148,4
пример 42 (соединение 42)	57,0
пример 43 (соединение 43)	111,6
пример 44 (соединение 44)	43,4
пример 45 (соединение 45)	188,6
пример 46 (соединение 46)	160,1
пример 47 (соединение 47)	41,0
пример 48 (соединение 48)	59,8
пример 49 (соединение 49)	128,4
пример 50 (соединение 50)	100,6
пример 51 (соединение 51)	140,8
пример 52 (соединение 52)	60,3
пример 53 (соединение 53)	112,6
пример 54 (соединение 54)	126,9
пример 55 (соединение 55)	139,8
пример 56 (соединение 56)	24,6
пример 57 (соединение 57)	75,7
пример 58 (соединение 58)	53,4
пример 59 (соединение 59)	149,3
пример 60 (соединение 60)	140,1
пример 61 (соединение 61)	204,1

пример 62 (соединение 62)	113,3
пример 63 (соединение 63)	40,3
пример 64 (соединение 64)	189,5
пример 65 (соединение 65)	93,5
пример 66 (соединение 66)	56,0
пример 67 (соединение 67)	143,1
пример 68 (соединение 68)	143,0
пример 69 (соединение 69)	160,5
пример 70 (соединение 70)	83,9
пример 71 (соединение 71)	124,7
пример 72 (соединение 72)	51,0
пример 73 (соединение 73)	180,8
пример 74 (соединение 74)	193,5
пример 75 (соединение 75)	26,9
пример 76 (соединение 76)	183,5
пример 77 (соединение 77)	223,3
пример 78 (соединение 78)	81,7
пример 79 (соединение 79)	96,9
пример 80 (соединение 80)	162,6
пример 81 (соединение 81)	169,4
пример 82 (соединение 82)	70,2
пример 83 (соединение 83)	162,5
пример 84 (соединение 84)	172,0
пример 85 (соединение 85)	135,4
пример 86 (соединение 86)	220,0
пример 87 (соединение 87)	94,7
пример 88 (соединение 88)	187,4
пример 89 (соединение 89)	145,0
пример 90 (соединение 90)	241,3
пример 91 (соединение 91)	206,9
пример 92 (соединение 92)	186,8
пример 93 (соединение 93)	207,3
пример 94 (соединение 94)	135,6
пример 95 (соединение 95)	228,1

пример 96 (соединение 96)	21,4
пример 97 (соединение 97)	-

Как показано в таблице 1, подтверждается, что соединения согласно настоящему изобретению проявляют активность NQO1.

Экспериментальный пример 2: измерение изменения количества лактата в клетках

Клетки обрабатывали 400 мкл 6% РСА, и затем собирали и экстрагировали. Осуществляли центрифугирование (13000 об/мин, 10 мин). Осадок сушили, применяя Speed-Vac, и затем измеряли вес высушенного осадка. Надосадочную жидкость нейтрализовали, применяя 400 мкл 1 М КОН и его конечный объем доводили до 1 мл, применяя 0,33 М $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$, pH 7,5. Осуществляли центрифугирование (13000 об/мин, 10 мин) и количество лактата измеряли в надосадочной жидкости (Megazyme, K-LATE).

Результаты представлены в таблице 2 ниже.

Таблица 2

Соединения	Изменение количества лактат в клетках (нмоль/мг клеток)
пример 1 (соединение 1)	6,1
пример 2 (соединение 2)	7,3
пример 3 (соединение 3)	11,3
пример 4 (соединение 4)	9,1
пример 5 (соединение 5)	8,5
пример 6 (соединение 6)	4,6
пример 7 (соединение 7)	11,4
пример 8 (соединение 8)	10,0
пример 9 (соединение 9)	8,0
пример 10 (соединение 10)	9,9
пример 11 (соединение 11)	7,2
пример 12 (соединение 12)	7,0
пример 14 (соединение 14)	12,4
пример 15 (соединение 15)	7,2
пример 16 (соединение 16)	5,8
пример 17 (соединение 17)	6,0

пример 18 (соединение 18)	6, 6
пример 19 (соединение 19)	6, 5
пример 21 (соединение 21)	–
пример 22 (соединение 22)	–
пример 22 (соединение 22)	7, 3
пример 23 (соединение 23)	5, 6
пример 24 (соединение 24)	4, 3
пример 25 (соединение 25)	6, 1
пример 26 (соединение 26)	5, 7
пример 27 (соединение 27)	9, 6
пример 28 (соединение 28)	6, 8
пример 29 (соединение 29)	8, 1
пример 30 (соединение 30)	6, 3
пример 31 (соединение 31)	5, 1
пример 32 (соединение 32)	5, 8
пример 33 (соединение 33)	4, 7
пример 34 (соединение 34)	4, 9
пример 35 (соединение 35)	8, 1
пример 36 (соединение 36)	7, 8
пример 37 (соединение 37)	10, 3
пример 38 (соединение 38)	5, 2
пример 39 (соединение 39)	8, 4
пример 40 (соединение 40)	9, 7
пример 41 (соединение 41)	7, 2
пример 42 (соединение 42)	8, 9
пример 43 (соединение 43)	6, 0
пример 44 (соединение 44)	9, 5
пример 45 (соединение 45)	5, 7
пример 46 (соединение 46)	8, 9
пример 47 (соединение 47)	5, 9
пример 48 (соединение 48)	5, 1
пример 49 (соединение 49)	5, 2
пример 50 (соединение 50)	–
пример 51 (соединение 51)	–

пример 52 (соединение 52)	-
пример 53 (соединение 53)	-
пример 54 (соединение 54)	-
пример 55 (соединение 55)	-
пример 56 (соединение 56)	-
пример 57 (соединение 57)	-
пример 58 (соединение 58)	-
пример 59 (соединение 59)	-
пример 60 (соединение 60)	-
пример 61 (соединение 61)	-
пример 62 (соединение 62)	-
пример 63 (соединение 63)	-
пример 64 (соединение 64)	-
пример 65 (соединение 65)	-
пример 66 (соединение 66)	-
пример 67 (соединение 67)	-
пример 68 (соединение 68)	-
пример 69 (соединение 69)	-
пример 70 (соединение 70)	-
пример 71 (соединение 71)	-
пример 72 (соединение 72)	-
пример 73 (соединение 73)	-
пример 74 (соединение 74)	-
пример 75 (соединение 75)	-
пример 76 (соединение 76)	-
пример 77 (соединение 77)	-
пример 78 (соединение 78)	8,0
пример 79 (соединение 79)	-
пример 80 (соединение 80)	-
пример 81 (соединение 81)	-
пример 82 (соединение 82)	-
пример 83 (соединение 83)	-
пример 84 (соединение 84)	-
пример 85 (соединение 85)	-

пример 86 (соединение 86)	-
пример 87 (соединение 87)	-
пример 88 (соединение 88)	-
пример 89 (соединение 89)	-
пример 90 (соединение 90)	-
пример 91 (соединение 91)	-
пример 92 (соединение 92)	-
пример 93 (соединение 93)	-
пример 94 (соединение 94)	-
пример 95 (соединение 95)	-
пример 96 (соединение 96)	5,7
пример 97 (соединение 97)	-

Из таблицы 2, можно подтвердить лактатную активность в клетках согласно примерам настоящего изобретения. Поскольку соотношение NAD/NADH соответствует соотношению пируват/лактат, соотношения NAD/NADH в цитозолях можно измерить из соотношения пируват/лактат. Следовательно, когда количество лактата снижается, соотношение NAD/NADH в клетке растет.

Экспериментальный пример 3-1: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 1

Получали 10 недельных C57BL/6J Lep ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Двух мышей содержали в каждой клетке-питомнике из поликарбоната (200W×260L×130H (мм), Three-shine), в которой температура составляла 20-24°C, относительная влажность составляла 35-65%, освещенность составляла 150-300 люкс, ночь и день составляли 12 часов, и проветривание осуществляли при 10-15 воздухообменах в час. В качестве питания, применяли низкожировой корм (11,9 ккал% жир, 5053, Labdiet), полученный у ORIENTBIO. Корм содержали в кормушке, и обеспечивали свободный доступ к еде. В качестве питьевой воды, применяли воду, которую содержали в 250 мл бутылках на основе поликарбоната, очищенную через фильтр и стерилизатор, и обеспечивали свободный доступ к воде.

Соединение согласно примеру 1, полученное в настоящем изобретении, вводили перорально трем C57BL/6J Ler ob/ob мышам в количествах 40 мг/кг, 80 мг/кг и 120 мг/кг, соответственно, один раз в день в течение двух недель. Для введения, применяли шприц одноразового применения, оснащенный зондом, для перорального введения, и 10 мл/кг соединения вводили перорально в желудок. В качестве контролей, трем C57BL/6J Ler ob/ob мышам вводили 0,1% лаурилсульфат натрия (SLS) в количестве 120 мг/кг тем же способом, как описано выше. После введения, измеряли зависящую от времени степень увеличения веса, изменение веса и поглощенное количество пищи, и результаты показаны на фигуре 1 ниже.

Веса экспериментальных животных измеряли непосредственно перед введением испытуемого материала и семь раз в неделю после дня начала введения до дня окончания испытания. Повышенные суммарные веса рассчитывали вычитанием весов, измеренных в день начала эксперимента, из весов, измеренных за день до дня окончания эксперимента. Поглощенные количества пищи рассчитывали измерением количеств предоставленной пищи и оставшихся количеств дважды в неделю со дня начала эксперимента до дня завершения испытания для каждого индивида.

Как показано на графиках фигуры 1 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Ler ob/ob мышей, которым вводили соединение согласно примеру 1, значительно снижаются, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-2: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 1

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 6 недельных C57BL/6J Ler ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Соединение согласно примеру 1 вводили трем C57BL/6J Ler ob/ob мышам в количестве 100 мг/кг, и 100 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Ler ob/ob мышей в качестве контролей. Измеряли

процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 2 ниже.

Как показано на графиках фигуры 2 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Ler ob/ob мышей, которым вводили соединение примера 1 согласно способу выше, значительно снижались по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-3: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 3 и 13

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 11 недельных C57BL/6J Ler ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO, каждое из соединений согласно примерам 3 и 13 вводили трем C57BL/6J Ler ob/ob мышам в количестве 100 мг/кг, 100 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Ler ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в сумме в течение 6 дней. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 3 ниже.

Как показано на графиках фигуры 3 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Ler ob/ob мышами через 6 недель после введения соединений примеров 3 и 13 согласно способу выше значительно снижались, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-4: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примерам 4 и 5

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 12 недельных C57BL/6J Ler ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO, каждое из соединений согласно примерам 4 и 5 вводили трем C57BL/6J Ler ob/ob мышам в количестве 150 мг/кг, 150 мг/кг 0,1% SLS вводили

каждой из трех C57BL/6J Lep ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в течение в сумме одной недели. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 4 ниже.

Как показано на графиках фигуры 4 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса и изменение веса C57BL/6J Lep ob/ob мышей, которым вводили соединения примеров 4 и 5 согласно способу выше значительно снижались, и поглощенные количества пищи C57BL/6J Lep ob/ob мышей, которым вводили соединение согласно примеру 5 значительно снижались, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-5: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 5 и 6

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 15 недельных C57BL/6J Lep ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Соединения согласно примерам 5 и 6 вводили трем C57BL/6J Lep ob/ob мышам в количестве 150 мг/кг, 150 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Lep ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в течение в сумме одной недели. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 5 ниже.

Как показано на графиках фигуры 5 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Lep ob/ob мышей, которым вводили соединения примеров 5 и 6 согласно способу выше значительно снижались, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-6: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 8, 9 и 12

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что

получали 10 недельных C57BL/6J Лер ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Соединения согласно примерам 8, 9 и 12 вводили трем C57BL/6J Лер ob/ob мышам в количестве 150 мг/кг, 150 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Лер ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в течение в сумме одной недели. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 6 ниже.

Как показано на графиках фигуры 6 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Лер ob/ob мышей, которым вводили соединения примеров 8, 9 и 12 согласно способу выше значительно снижались, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-7: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 17, 18, 22 и 23

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 6 недельных C57BL/6J Лер ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Соединения согласно примерам 17, 18, 22 и 23 вводили трем C57BL/6J Лер ob/ob мышам в количестве 100 мг/кг, 100 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Лер ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в течение в сумме одной недели. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 10 ниже.

Как показано на графиках фигуры 10 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Лер ob/ob мышей, которым вводили соединения примеров 17, 18, 22 и 23 согласно способу выше значительно снижались в некоторых группах, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-8: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно

примеру 26

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 10 недельных C57BL/6J Ler ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Соединение согласно примеру 26 вводили трем C57BL/6J Ler ob/ob мышам в количестве 150 мг/кг, 150 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Ler ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в течение в сумме пяти дней. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 11 ниже.

Как показано на графиках фигуры 11 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Ler ob/ob мышей, которым вводили соединение примера 26 согласно способу выше значительно снижались в некоторых группах, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-9: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединение согласно примеру 30

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 6,5 недельных C57BL/6J Ler ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Соединение согласно примеру 30 вводили трем C57BL/6J Ler ob/ob мышам в количестве 100 мг/кг, 100 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Ler ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в течение в сумме одной недели. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 12 ниже.

Как показано на графиках фигуры 12 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Ler ob/ob мышей, которым вводили соединение примера 30 согласно способу выше, значительно снижались в некоторых группах, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-10: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 1 и 35

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 6 недельных C57BL/6J Лер ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Соединения согласно примерам 1 и 35 вводили трем C57BL/6J Лер ob/ob мышам в количестве 100 мг/кг, 100 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Лер ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в течение в сумме двух недель. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 13 ниже.

Как показано на графиках фигуры 13 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Лер ob/ob мышей, которым вводили соединения согласно примерам 1 и 35 согласно способу выше, значительно снижались в некоторых группах, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-11: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 1, 38 и 96

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 6,5 недельных C57BL/6J Лер ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Соединения согласно примерам 1, 38 и 96 вводили трем C57BL/6J Лер ob/ob мышам в количестве 100 мг/кг, 100 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Лер ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в течение в сумме одной недели. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 14 ниже.

Как показано на графиках фигуры 14 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные

количества пищи of C57BL/6J Lep ob/ob мышей, которым вводили соединения примеров 1, 38 и 96 согласно способу выше, значительно снижались в некоторых группах, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-12: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 1, 33 и 35

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 6 недельных C57BL/6J Lep ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Соединения согласно примерам 1, 33 и 35 вводили трем C57BL/6J Lep ob/ob мышам в количестве 100 мг/кг, 100 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Lep ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в течение в сумме двух недель. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 15 ниже.

Как показано на графиках фигуры 2 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Lep ob/ob мышей, которым вводили соединения примеров 1, 33 и 35 согласно способу выше, значительно снижались в некоторых группах, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 3-13: эффекты потери веса у тучных мышей (ob/ob), которым вводили соединения согласно примерам 1, 41 и 45

Эксперименты проводили в тех же условиях, как в экспериментальном примере 3-1, за исключением того, что получали 6 недельных C57BL/6J Lep ob/ob мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Соединения согласно примерам 1, 41 и 45 вводили трем C57BL/6J Lep ob/ob мышам в количестве 100 мг/кг, 100 мг/кг 0,1% SLS вводили каждой из трех C57BL/6J Lep ob/ob мышей в качестве контролей, и эксперименты проводили в течение в сумме одной недели. Измеряли процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные

количества пищи в зависимости от времени введения, и результаты показаны на фигуре 16 ниже.

Как показано на графиках фигуры 16 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса и поглощенные количества пищи C57BL/6J Lep ob/ob мышей, которым вводили соединения примеров 1, 41 и 45 согласно способу выше, значительно снижались в некоторых группах, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 4: эффекты потери веса у диабетических мышей (db/db), которым вводили соединение согласно примеру 1

Получали 7 недельных C57BLKS/J db/db мышей (Chales river laboratories Japan, Inc), имеющих генетические характеристики диабета, у ORIENTBIO. Двух мышей содержали в каждой клетке-питомнике из поликарбоната (200W×260L×130H (мм), Three-shine), в которой температура составляла 22-24°C, относительная влажность составляла 30-50%, освещенность составляла 150-300 люкс, ночь и день составляли 12 часов, и проветривание осуществляли при 10-15 воздухообменах в час. В качестве питания, применяли низкожировой корм (11,9 ккал% жир, 5053, Labdiet), полученный у ORIENTBIO. Корм содержали в кормушке, и обеспечивали свободный доступ к еде. В качестве питьевой воды, применяли воду, которую содержали в 250 мл бутылках на основе поликарбоната, очищенную через фильтр и стерилизатор, и обеспечивали свободный доступ к воде.

Соединение согласно примеру 1, полученное в настоящем изобретении, вводили перорально трем C57BLKS/J db/db мышам в количествах 40 мг/кг, 80 мг/кг, и 120 мг/кг, соответственно, один раз в день в течение четырех недель. Для введения, применяли шприц одноразового применения, оснащенный зондом, для перорального введения, и 10 мл/кг соединения вводили перорально в желудок. В качестве контролей, трем C57BLKS/J db/db мышам вводили 0,1% SLS в количестве 120 мг/кг тем же способом, как описано выше. После введения, измеряли зависящую от времени степень увеличения веса, изменение веса и

поглощенное количество, и результаты показаны на фигуре 7 ниже. Кроме того, измеряли сахар в крови, и результаты показаны на фигуре 8 ниже.

Веса экспериментальных животных измеряли непосредственно перед введением испытуемого материала и шесть раз в неделю со дня начала введения. Повышенный суммарный вес рассчитывали вычитанием весов, измеренных в день начала эксперимента, из весов, полученных за один день до дня окончания эксперимента. Поглощенные количества пищи рассчитывали измерением количества предоставленной пищи и оставшихся количеств дважды в неделю со дня начала введения испытуемого материала до дня прекращения испытания для каждого индивида. Сахар в крови измеряли перед днем начала введения испытуемого материала и один раз в неделю между днем начала введения и днем окончания испытания.

Как показано на графиках 7 и 8 ниже, подтверждается, что процент увеличения веса, изменение веса, поглощенные количества пищи и количества сахара в крови C57BLKS/J db/db мышей, которыми вводили соединение согласно примеру 1, значительно снижались, по сравнению с контролями.

Экспериментальный пример 5: результаты измерения уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина (Hb1Ac) у диабетических мышей (db/db), которым вводили соединение согласно примеру 1

Получали 10 недельных C57BLKS/J db/db мышей, имеющих генетические характеристики ожирения, у ORIENTBIO. Двух мышей содержали в каждой клетке-питомнике из поликарбоната (200W×260L×130H (мм), Three-shine), в которой температура составляла 22-24°C, относительная влажность составляла 30-50%, освещенность составляла 150-300 люкс, ночь и день составляли 12 часов, и проветривание осуществляли при 10-15 воздухообменах в час. В качестве питания, применяли низкожировой корм (11,9 ккал% жир, 5053, Labdiet), полученный у ORIENTBIO. Корм содержали в кормушке, и обеспечивали свободный доступ к еде. В качестве питьевой воды, применяли воду, которую содержали в 250 мл бутылках на основе

поликарбоната, очищенную через фильтр и стерилизатор, и обеспечивали свободный доступ к воде.

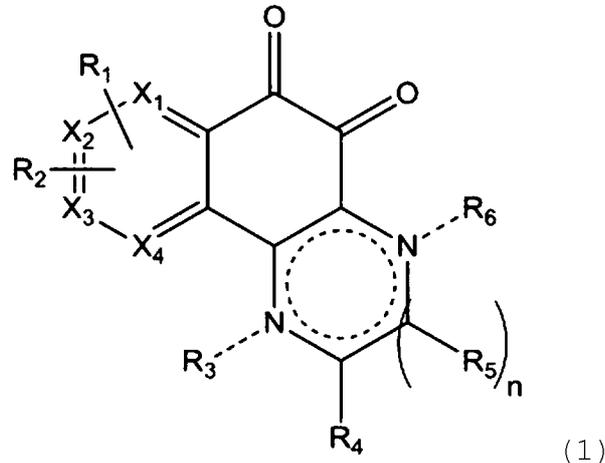
Соединение согласно примеру 1, полученное в настоящем изобретении, вводили перорально трем C57BLKS/J db/db мышам в количествах 40 мг/кг, 80 мг/кг, и 120 мг/кг, соответственно. Для введения, применяли шприц одноразового применения, оснащенный зондом, для перорального введения, и 10 мл/кг соединения вводили перорально в желудок. В качестве контролей, трем C57BLKS/J db/db мышам вводили 0,1% SLS в количестве 120 мг/кг тем же способом, как описано выше. После введения, мышей содержали натощак в течение 14 часов и измеряли их уровень глюкозы и гликозилированный гемоглобин. Результаты показаны на фигуре 9 ниже.

Как показано на графиках фигуры 9 ниже, подтверждается, что уровень глюкозы и гликозилированный гемоглобин C57BLKS/J db/db мышей, которым вводили соединение согласно примеру 1, значительно снижались, по сравнению с контролями.

Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения описаны для иллюстративных целей, специалисту в данной области техники ясно, что различные модификации, добавления и замены являются возможными, не выходя за пределы объема и сущности настоящего изобретения, как описано в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (1) ниже, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер:



где каждый R_1 и R_2 независимо представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный C1-C20 алкокси, замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный C2-C10 гетероарил, $-NO_2$, $-NR'_1R'_2$, $-NR'_1(CO(O)R'_2)$, $-NR'_1(C(O)NR'_1R'_2)$, $-CO(O)R'_1$, $-C(O)NR'_1R'_2$, $-CN$, $-SO(O)R'_1$, $-SO(O)NR'_1R'_2$, $-NR'_1(SO(O)R'_2)$ или $-CSNR'_1R'_2$, или R_1 и R_2 образуют кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 арила посредством соединения или кольцевую структуру замещенного или незамещенного C2-C10 гетероарила,

где каждый R'_1 и R'_2 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный C1-C8 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CR''_1R''_2)^{m'}$ -C4-C10 арил или замещенный или незамещенный $NR''_1R''_2$; где каждый R''_1 и R''_2 независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил, или R''_1 и R''_2 образуют кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 арила посредством соединения;

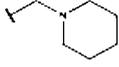
каждый R_3 , R_4 , R_5 , и R_6 независимо представляет собой

водород, галоген, замещенный или незамещенный C1-C9 алкил, замещенный или незамещенный C2-C20 алкен, замещенный или незамещенный C1-C20 алкокси, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C2-C8 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный C1-C10 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 арил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -NR'_3R'_4, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -OR'_3, $-CO(O)R'_3$, $-CONR'_3R'_4$, $-NR'_3R'_4$, $-NR'_3$ (C(O)R'_4), $-SO(O)R'_3$, $-SO(O)NR'_3R'_4$, $-NR'_3$ (SO(O)R'_4), $-CSNR'_3R'_4$, $-CH_2A$, когда соединение формулы (1) представляет собой "А", или -А, когда соединение формулы (1) представляет собой "А";

где каждый R'_3 и R'_4 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m$ -C4-C10 арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m$ -C4-C10 арилокси или $-CO(O)R''_3$, или R'_3 и R'_4 образуют кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 гетероциклоалкила посредством соединения или замещенного или незамещенного C4-C10 гетероарила;

каждый R'_5 и R'_6 независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил; и R''_3 представляет собой C1-C6 алкил, где замещающая группа представляет собой, по меньшей мере, группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, C1-C10 алкила, C2-C10 алкенила, C2-C10 алкинила, C1-C10 алкокси, C1-C10 алкоксикарбонила, C3-C8 циклоалкила, C2-C8 гетероциклоалкила, C4-C10 арила и C2-C10 гетероарила;

каждый R_3 и R_4 независимо не является C4-C10 арилом, каждый R_4 и R_6 независимо не является C4-C10 арилом, R_4 не является

водородом, метилом или , когда R₃ определен как указано выше, и R₅ не является фенилом;

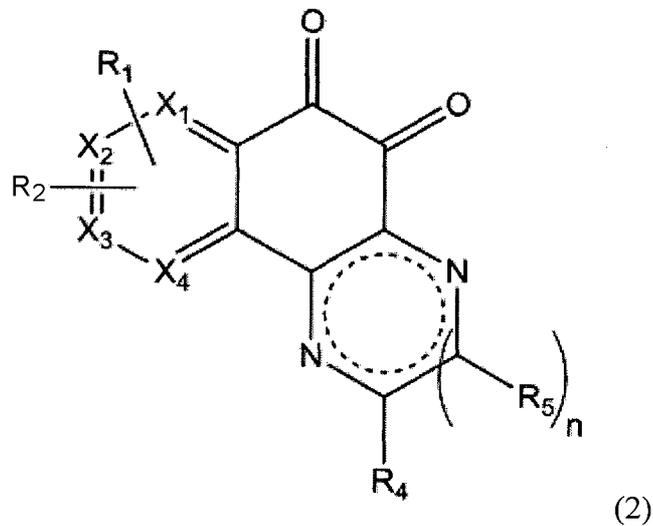
каждый m и m' независимо представляет собой натуральное число от 1 до 4;

гетероатом представляет собой, по меньшей мере, гетероатом, выбранный из N, O и S;

каждый X₁, X₂, X₃ и X₄ независимо представляет собой СН или N; и

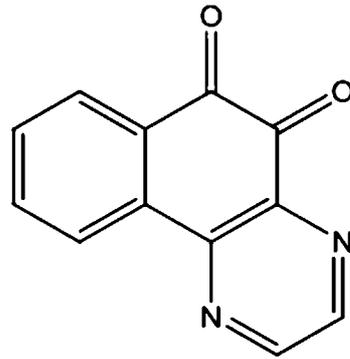
n равен 0 или 1 и, когда n равен 0, его соседние атомы углерода образуют кольцевую структуру непосредственным соединением.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер по п.1, где соединение формулы (1) представляет собой соединение формулы (2) ниже:



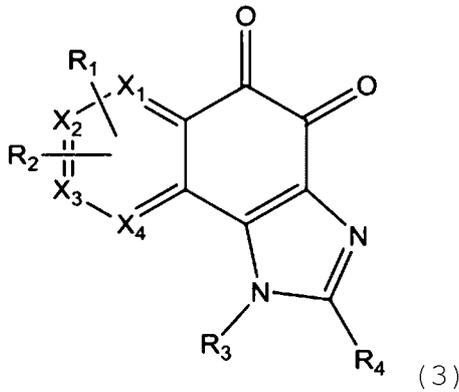
где R₁, R₂, R₄, R₅, X₁, X₂, X₃ и X₄ являются такими же, как определено в формуле (1).

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер по п.2, где соединение формулы (2) представляет собой соединение формулы (2-1) ниже:

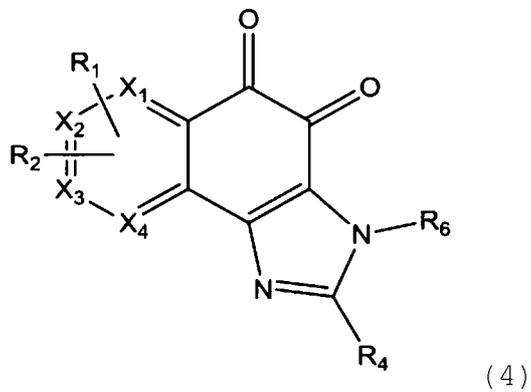


(2-1)

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер по п.1, где соединение формулы (1) представляет собой соединение формулы (3) и/или соединение формулы (4):



(3)



(4)

где R_1 - R_4 , R_6 , X_1 , X_2 , X_3 и X_4 являются такими же, как определено в формуле (1).

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер по п.4, где каждый R_1 и R_2 независимо представляет собой H , F , Cl , $-NO_2$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_3H_5$ или $-NHCH_2C_6H_5F$; и

каждый из X_2 и X_3 представляет собой CH .

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер по п.4, где R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой H , F , Cl , $-NO_2$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_3H_5$ или $-NHCH_2C_6H_5F$;

каждый из X_2 и X_3 представляет собой CH ;

каждый R_3 и R_6 независимо представляет собой водород,

галоген, замещенный или незамещенный C1-C9 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 арил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-NR'_3R'_4$, $-CO(O)R'_3$, $-CONR'_3R'_4$, $-NR'_3R'_4$, $-NR'_3$ $(C(O)R'_4)$, или $-CH_2A$, когда соединение формулы (1) представляет собой "А";

R_4 представляет собой галоген, замещенный или незамещенный C2-C9 алкил, замещенный или незамещенный C1-C10 алкокси, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный C2-C8 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C4-C10 арил, замещенный или незамещенный C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный C1-C10 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 арил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 арилокси, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 гетероарил, замещенный или незамещенный $-(CHR'_5)_m-NR'_3$ -C4-C10 арил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-NR'_3R'_4$, замещенный или незамещенный $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3$, $-NR'_3R'_4$ или $-A$, когда соединение формулы (1) представляет собой "А";

где каждый R'_3 и R'_4 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный C1-C6 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m$ -C4-C10 арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m$ -C4-C10 арилокси, или $-CO(O)R''_3$, или R'_3 и R'_4 образуют кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 гетероциклоалкила посредством соединения или кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 гетероарила;

каждый R'_5 , и R'_6 независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил;

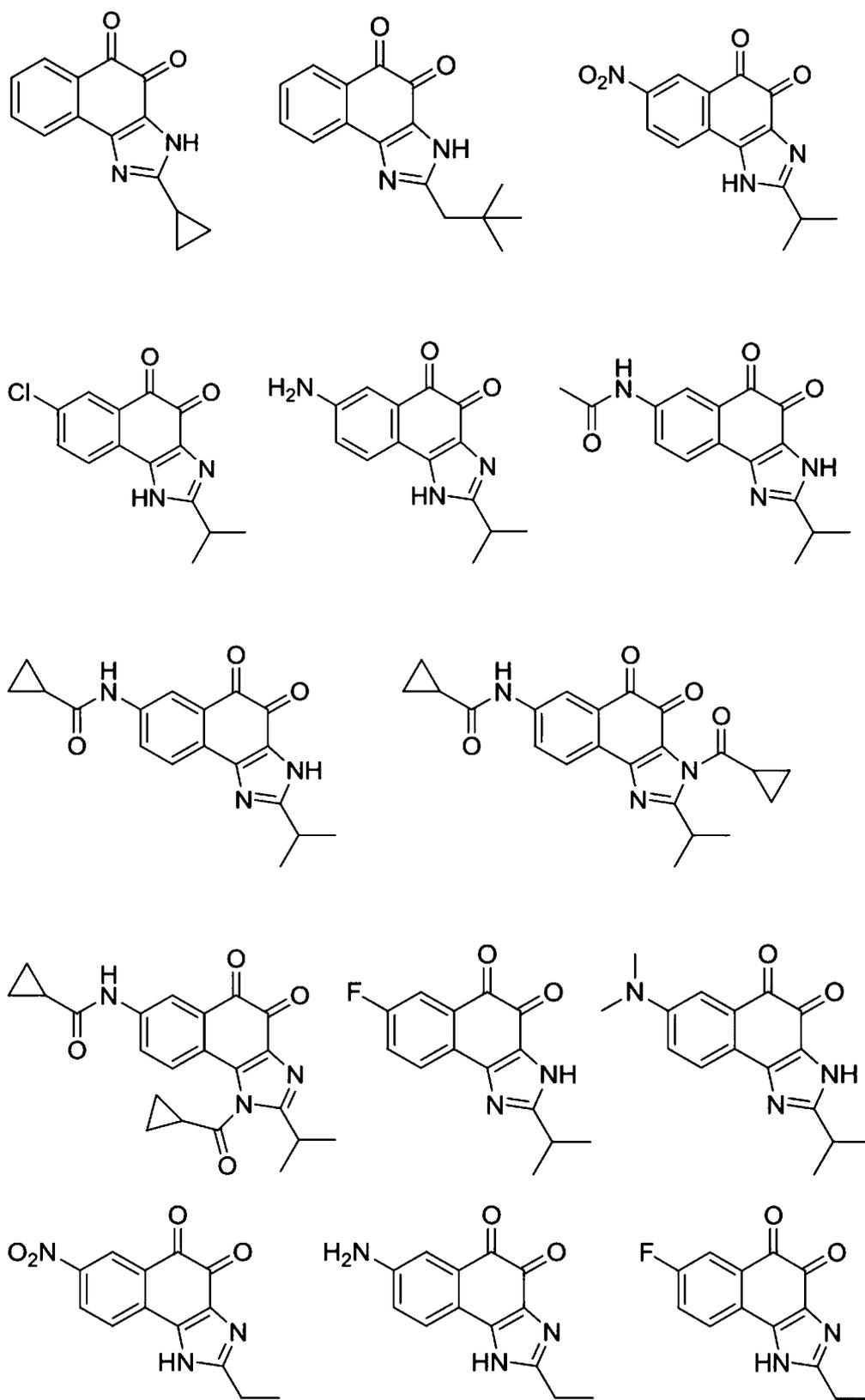
R''_3 представляет собой C1-C6 алкил;

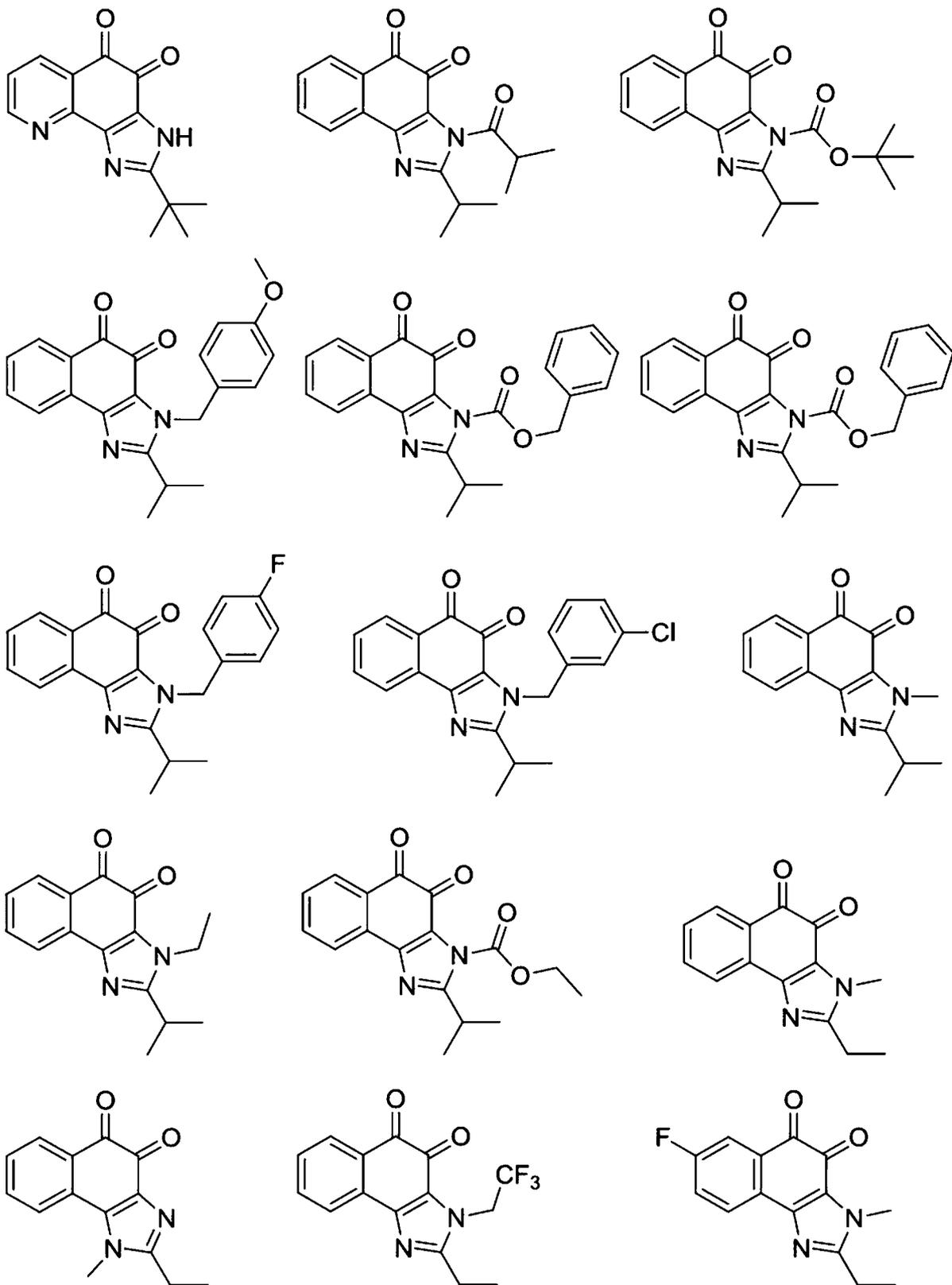
где замещающая группа представляет собой, по меньшей мере, группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена,

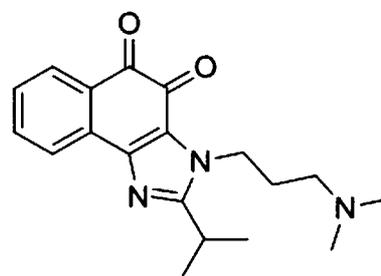
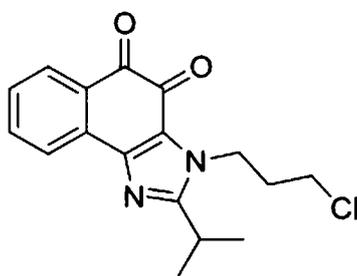
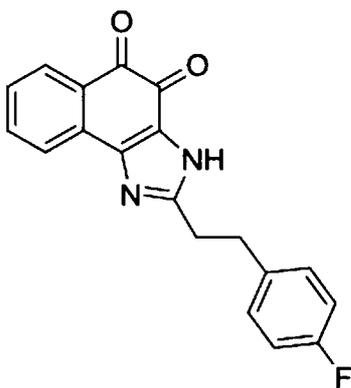
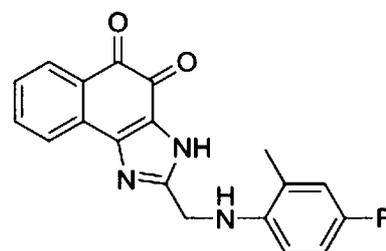
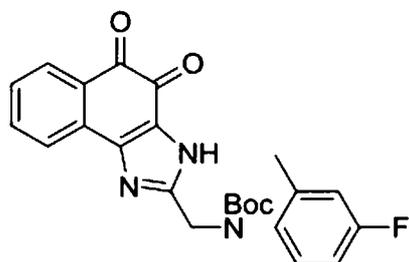
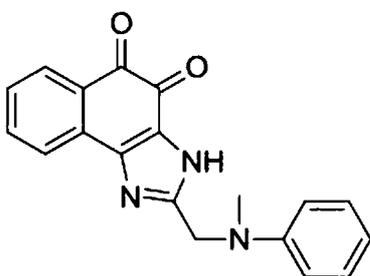
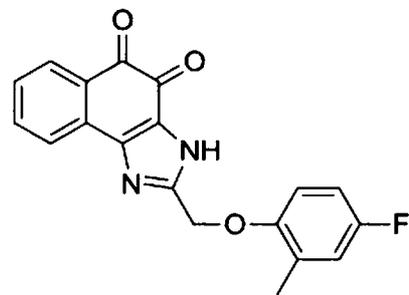
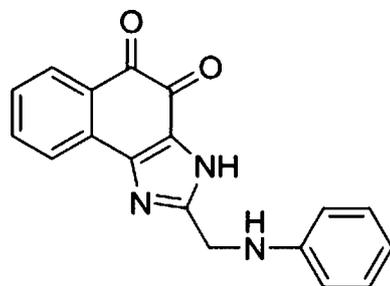
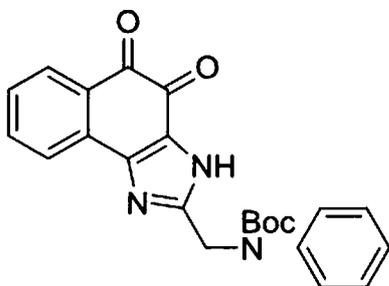
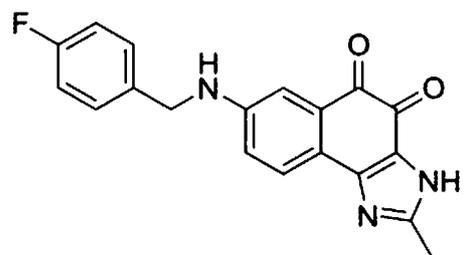
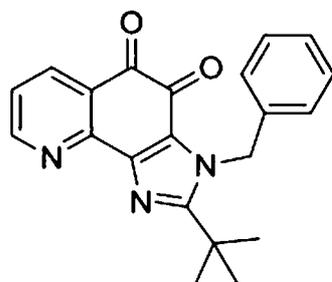
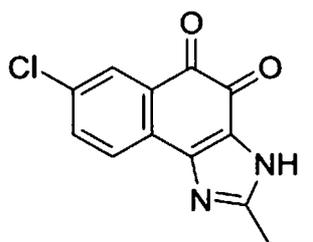
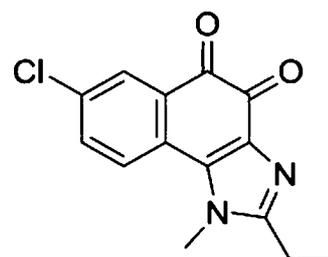
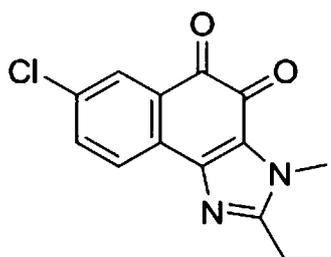
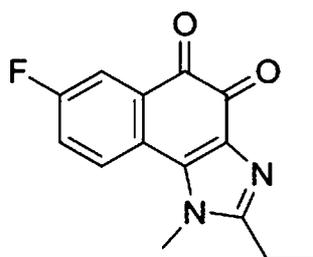
C1-C10 алкила, C2-C10 алкенила, C2-C10 алкинила, C1-C10 алкокси, C1-C10 алкоксикарбонила, C3-C8 циклоалкила, C2-C8 гетероциклоалкила, C4-C10 арила и C2-C10 гетероарила;

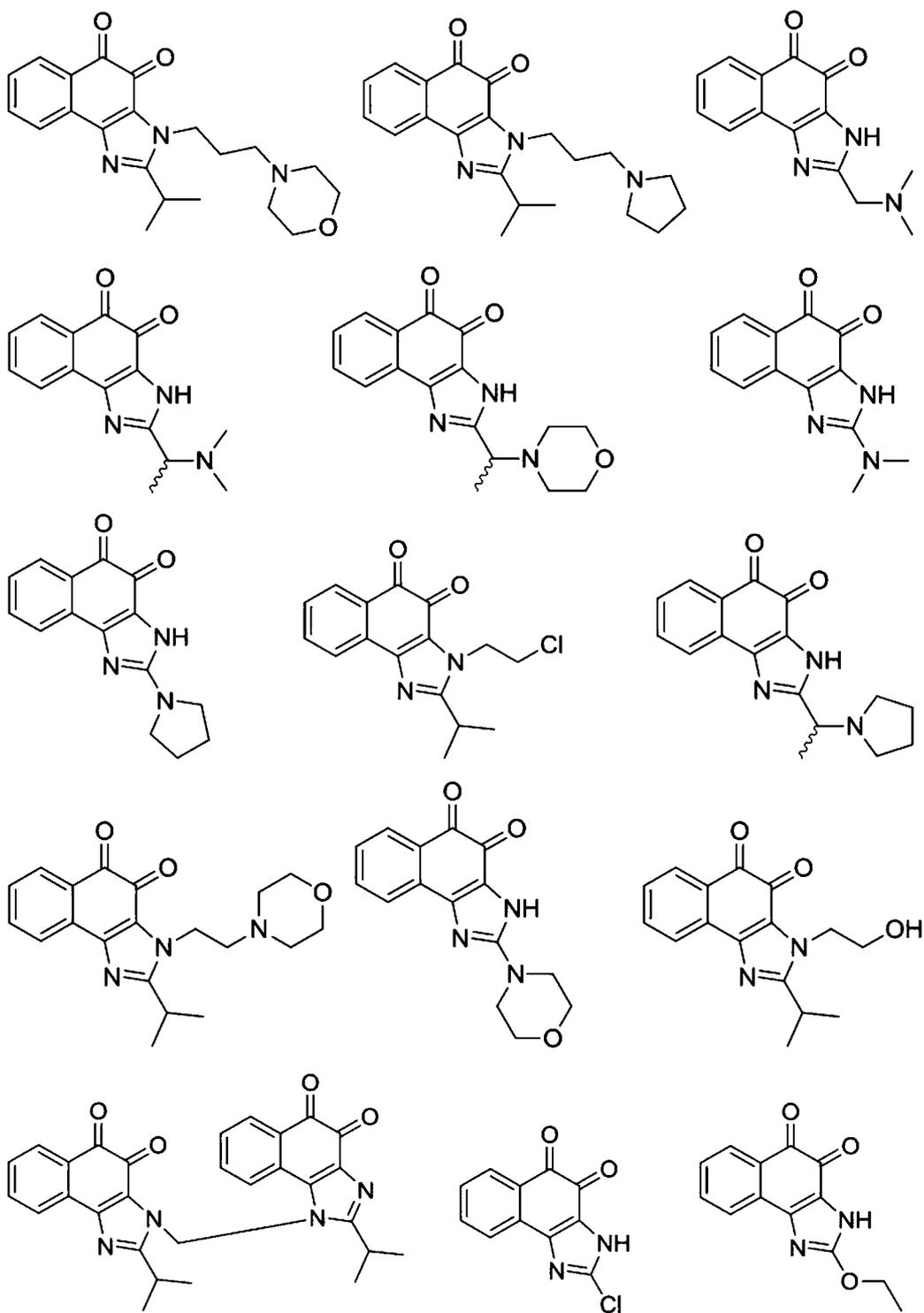
m представляет собой натуральное число от 1 до 4; и гетероатом представляет собой, по меньшей мере, гетероатом, выбранный из N, O и S.

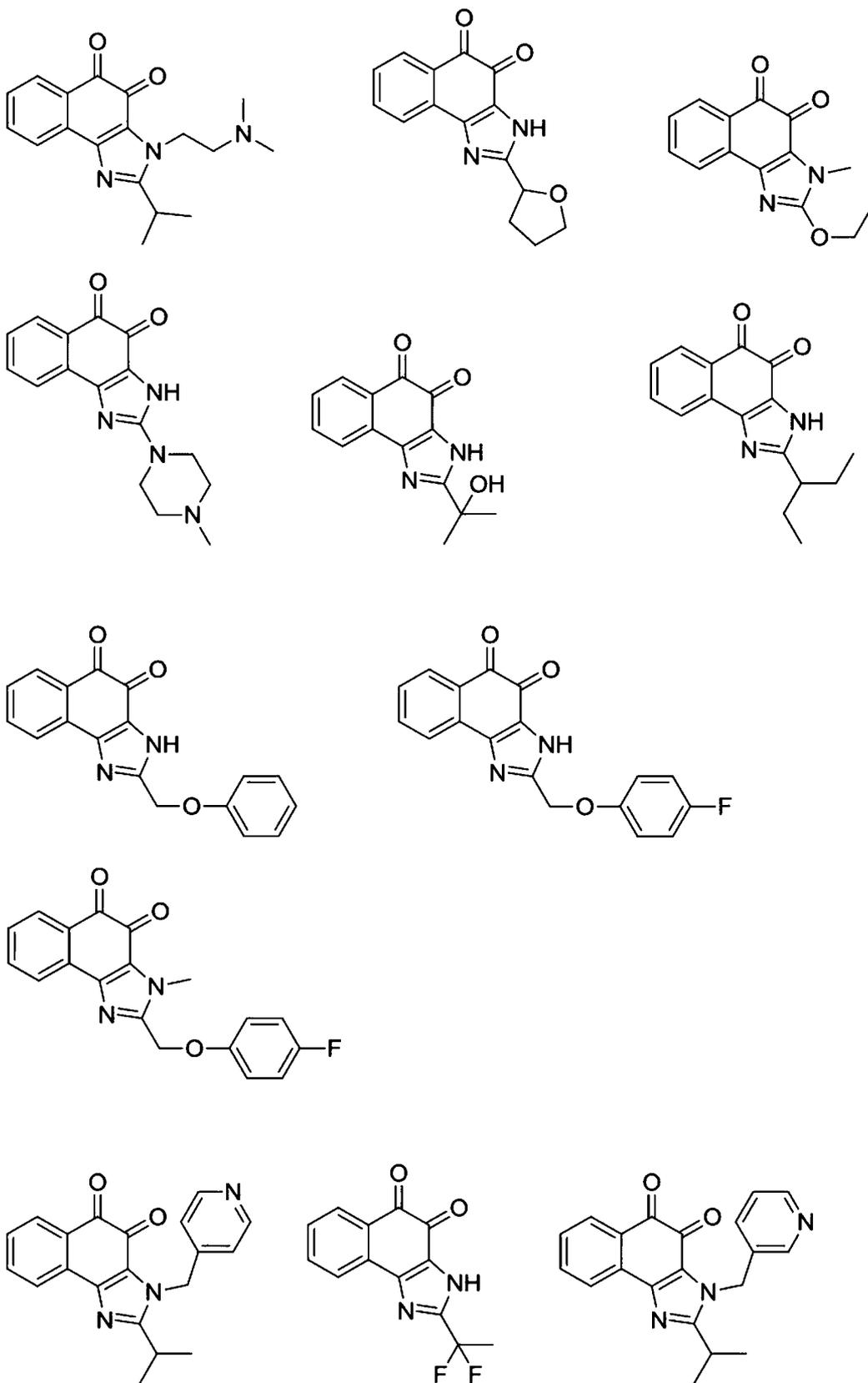
7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер по п.4, где соединение формулы (3) или соединение формулы (4) представляет собой одно из соединений ниже:

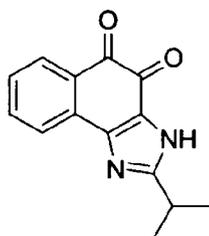
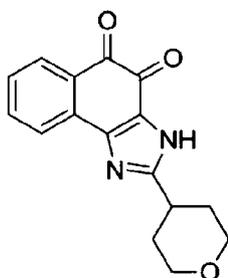
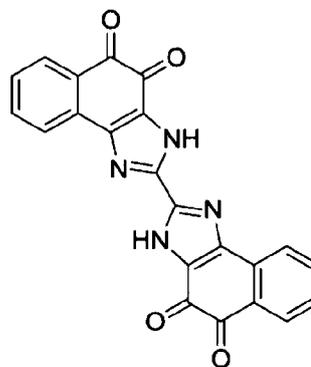
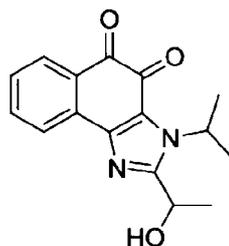
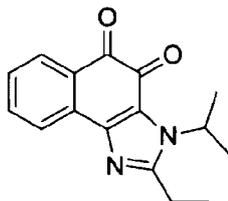
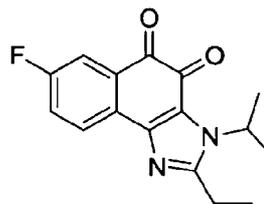
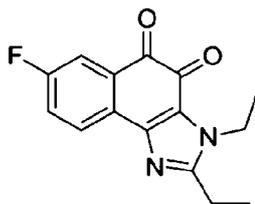
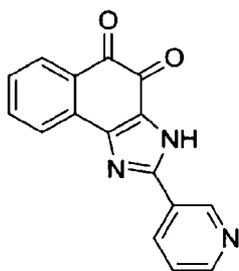
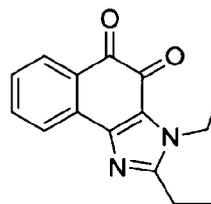
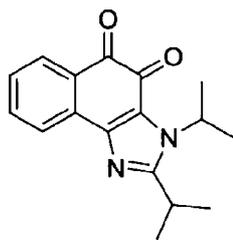
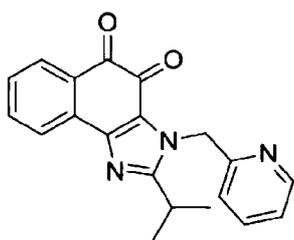




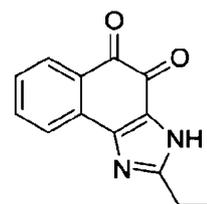




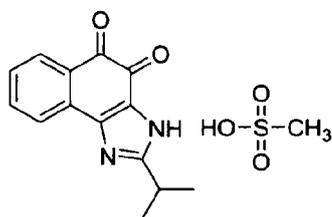
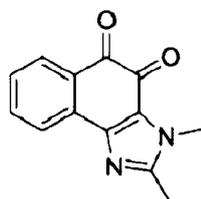




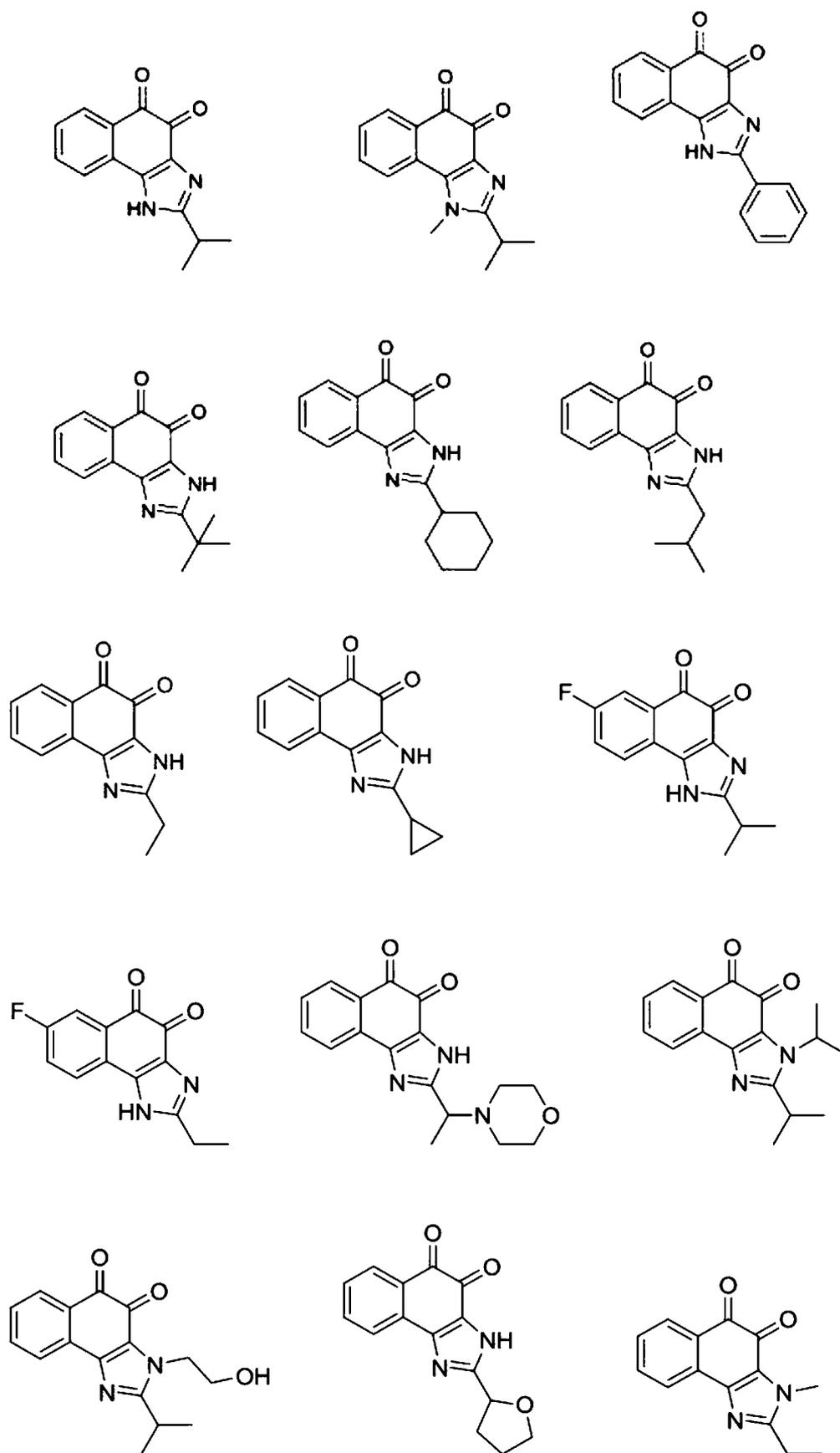
соль HCl



соль HCl

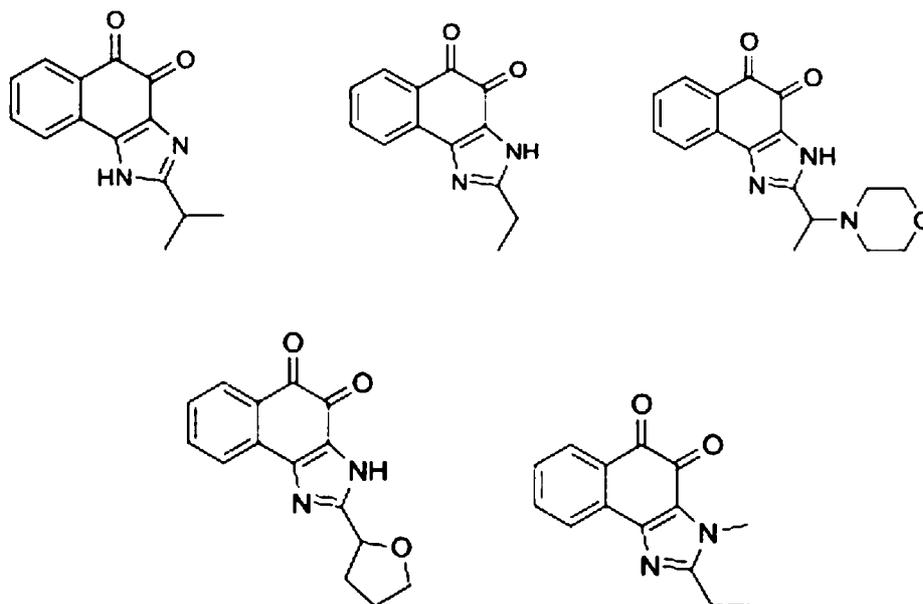


8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер по п.4, где соединение формулы (3) или соединение формулы (4) представляет собой одно из соединений ниже:



9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер по п.4, где соединение

формулы (3) или соединение формулы (4) представляет собой одно из соединений ниже:



10. Способ получения соединения формулы (1) по п.1, причем способ включает:

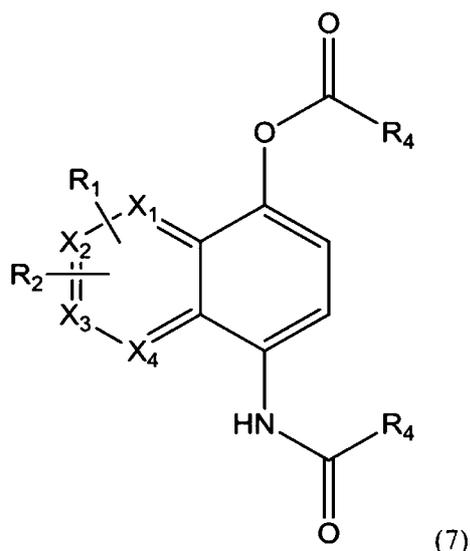
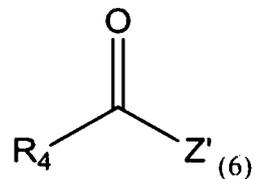
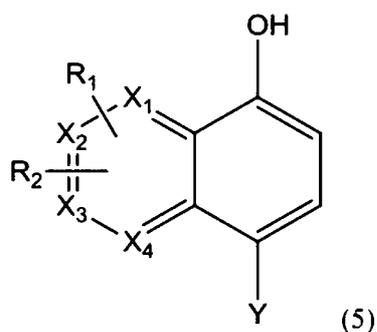
А) получение соединения формулы (7) ниже реакцией соединения формулы (5) ниже и соединения формулы (6) ниже в основных условиях;

В) введение $-\text{NO}_2$ в соединение формулы (7) ниже реакцией соединения, полученного на стадии получения (А), и HNO_3 в кислых условиях;

С) восстановление $-\text{NO}_2$ до $-\text{NH}_2$ восстановлением соединения, полученного на стадии введения (В);

Д) циклизацию соединения, полученного на стадии восстановления (С), в кислых условиях; и

Е) получение конечного продукта селективным окислением после селективной реакции соединения, полученного на стадии циклизации (Д), в основных условиях:



где X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 , R_2 и R_4 являются такими же, как определено в формуле (1);

Z' представляет собой галоген или $R'COO-$, где R' представляет собой замещенный или незамещенный C1-C9 алкил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арил, замещенный или незамещенный $-(CH_2)_m-C4-C10$ арилокси, или замещенный или незамещенный C4-C10 арил, где замещающая группа представляет собой, по меньшей мере, группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, C1-C10 алкила, C2-C10 алкенила, C2-C10 алкинила, C1-C10 алкокси, C1-C10 алкоксикарбонила, C3-C8 циклоалкила, C3-C8 гетероциклоалкила, C4-C10 арила и C5-C10 гетероарила; и

Y представляет собой $-NH_2$, $-NH_3Z$ или $-NO_2$, где Z представляет собой галоген.

11. Способ по п.10, где каждый X_1 и X_4 в формуле (5) независимо представляет собой CH или N, и X_2 и X_3 представляет собой CH.

12. Способ по п.10, дополнительно включающий:

B-1) сложноэфирный гидролиз соединения, полученного на стадии введения (B); и

B-2) получение конечного продукта реакцией соединения, полученного на стадии сложноэфирного гидролиза (B-1), с R_3Z или R_6Z , где R_3 и R_6 являются такими же, как определено в формуле (1), и Z представляет собой галоген, между стадией введения (B) и стадией восстановления (C).

13. Способ по п.10, дополнительно включающий, по меньшей мере, одно, последовательно выбранное из группы, состоящей из:

F) реакции соединения, полученного на стадии получения (E), и HNO_3 в кислых условиях;

G) восстановления $-NO_2$ до $-NH_2$ восстановлением соединения, полученного в реакции (F); и

H) реакции соединения, полученного на стадии восстановления (G), с MZ'' , где M представляет собой водород или двухвалентный металл, и Z'' представляет собой галоген, в кислых условиях получая конечный продукт.

14. Способ по п.10, дополнительно включающий:

F) реакцию соединения, полученного на стадии получения (E), с HNO_3 в кислых условиях;

G) восстановление $-NO_2$ до $-NH_2$ восстановлением соединения, полученного в реакции (F); и

I) реакцию соединения, полученного на стадии восстановления (G), с R_1Z'' или R_2Z'' , где каждый R_1 и R_2 является таким же, как определено в пункте 1, и Z'' представляет собой галоген, получая конечный продукт.

15. Способ по п.10, дополнительно включающий:

F') реакцию соединения, полученного на стадии получения (E), с $(R_6)_2O$, R_3Z'' или R_6Z'' , где каждый R_3 и R_6 является таким же, как определено в пункте 1, и Z'' представляет собой галоген, получая конечный продукт.

16. Способ по п.15, дополнительно включающий:

G') реакцию соединения, полученного в реакции (F'), с R_8R_9NH , получая конечный продукт,

где каждый R_8 и R_9 независимо представляет собой водород

или C1-C5 алкил, и R₈ и R₉ образуют кольцевую структуру C4-C10 гетероциклоалкила или кольцевую структуру C4-C10 гетероарила посредством соединения, где гетероатом представляет собой, по меньшей мере, гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S.

17. Способ по п.10, дополнительно включающий:

F''') введение -NO₂ реакцией соединения, полученного на стадии получения (E), с HNO₃ в кислых условиях, получая конечный продукт.

18. Способ по п.17, дополнительно включающий:

G''') восстановление -NO₂ до -NH₂ гидрированием соединения, полученного на стадии введения (F'''), получая конечный продукт.

19. Способ по п.18, дополнительно включающий:

H''') реакцию соединения, полученного на стадии восстановления (G'''), с любым, выбранным из группы, состоящей из (i)-(iv) ниже, получая конечный продукт,

i) MZ'' в кислых условиях, где M представляет собой водород или двухвалентный металл, и Z'' представляет собой галоген,

ii) R'₂COCl или (R'₂)₂O в основных условиях, где R'₂ является таким же, как определено в пункте 1),

iii) параформальдегидом или R₇COH, где R₇ представляет собой C1-C4 алкил, в присутствии NaBH₃CH или NaBH₄, и

iv) R₃Z₂'' или R₆Z₂'', где каждый R₃ и R₆ является таким же, как определено в пункте 1, и Z₂'' представляет собой галоген, после реакции с MZ₁'', где M представляет собой водород или двухвалентный металл, и Z₁'' представляет собой галоген, в кислых условиях.

20. Способ по п.19, дополнительно включающий:

I''') реакцию соединения, полученного в реакции (H'''), с R₃Z'' или R₆Z'', где каждый R₃ и R₆ является таким же, как определено в п.1, и Z'' представляет собой галоген, получая конечный продукт.

21. Способ получения соединения формулы (1) по п.1, причем способ включает:

A₁) реакцию соединения формулы (5) с основанием, и затем с

$Z'Z$, где Z' представляет собой $C_6H_5CH_2-$, $CH_3OC_6H_4CH_2-$ или $-CH_3-$, и Z представляет собой галоген;

B_1) реакцию соединения, полученного в реакции (A_1), с соединением формулы (6), и затем реакцию с HNO_3 в кислых условиях, вводя $-NO_2$;

C_1) восстановление $-NO_2$ до $-NH_2$ восстановлением соединения, полученного в реакции (B_1);

D_1) циклизацию соединения, полученного на стадии восстановления (C_1), в кислых условиях; и

E_1) получение конечного продукта окислением после гидролиза соединения, полученного на стадии циклизации (D_1),

где соединения формул (5) и (6) является таким же, как определено в п.10.

22. Способ по п.21, дополнительно включающий:

F_1) реакцию соединения, полученного на стадии получения (E_1), с R_3Z'' или R_6Z'' , где каждый R_3 и R_6 является таким же, как определено в пункте 1, и Z'' представляет собой галоген, получая конечный продукт.

23. Способ получения соединения формулы (1) по п.1, причем способ включает:

A_2) реакцию соединения формулы (5) с $Z'Z$, где Z' представляет собой $C_6H_5CH_2-$, $CH_3OC_6H_4CH_2-$ или $-CH_3-$, и Z представляет собой галоген;

B_2) восстановление $-NO_2$ до $-NH_2$ восстановлением соединения, полученного в реакции (A_2);

C_2) реакцию соединения, полученного на стадии восстановления (B_2), с соединением формулы (6) в основных условиях, и затем реакцию с HNO_3 в кислых условиях, вводя $-NO_2$;

D_2) восстановление $-NO_2$ до $-NH_2$ восстановлением соединения, полученного в реакции (C_2);

E_2) циклизацию соединения, полученного на стадии восстановления (D_2), в кислых условиях; и

F_2) гидрирование соединения, полученного на стадии циклизации (E_2), и затем получение конечного продукта окислением,

где соединения формул (5) и (6) являются такими же, как

определено в п.10.

24. Способ по п.23, где в соединении формулы (5) X_1 представляет собой N, X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, и Y представляет собой NO_2 .

25. Способ по п.23, дополнительно включающий между восстановлением (D_2) и циклизацией (E_2)

(D_2-1) реакцию соединения, полученного на стадии восстановления (D_2), с R_3Z или R_6Z , где R_3 и R_6 являются такими же, как определено в формуле (1), и Z представляет собой галоген.

26. Способ получения соединения формулы (1) по п.1, причем способ включает:

A_3) реакцию соединения формулы (5) с $Z'Z$, где Z' представляет собой $C_6H_5CH_2-$, $CH_3OC_6H_4CH_2-$ или $-CH_3-$, и Z представляет собой галоген;

B_3) восстановление $-NO_2$ до $-NH_2$ восстановлением соединения, полученного в реакции (A_3);

C_3) введение $-NO_2$ реакцией соединения, полученного на стадии восстановления (B_3), с HNO_3 в кислых условиях, и затем восстановление $-NO_2$ до $-NH_2$ восстановлением;

D_3) реакцию соединения, полученного на стадии введения (C_3), с R_4COOH , $(R_4)_2O$, карбонилдиимидазолом (CDI), $(CH_2)_{n'}$, $(COOH)_2$ или $(R_4)_4C$, где R_4 является таким же, как определено в пункте 1, и n' представляет собой целое число 0 или более;

E_3) восстановление после селективной циклизации соединения, полученного в реакции (D_3), в кислых условиях и селективной реакции с $R_{10}R_{11}NH$; и

F_3) получение конечного продукта окислением соединения, полученного на стадии восстановления (E_3),

соединение формулы (5) является таким же, как определено в п.10,

каждый R_{10} и R_{11} независимо представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный C1-C5 алкил, и R_8 и R_9 образуют кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 гетероциклоалкила посредством соединения или кольцевую структуру замещенного или незамещенного C4-C10 гетероарила, где

гетероатом представляет собой, по меньшей мере, гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и замещающая группа представляет собой метил, этил или пропил.

27. Способ по п.26, включающий:

G₃) реакцию соединения, полученного на стадии получения (F₃), с CF₃COOH (трифторуксусной кислотой; TFA) или C1-C4 алкилом, получая конечный продукт.

28. Способ по п.26, включающий:

C₃') реакцию соединения, полученного на стадии восстановления (B₃), с HNO₃ в кислых условиях, вводя -NO₂;

D₃') реакцию соединения, полученного в реакции (C₃'), с R₄COOZ₁, (R₄)₂O или (R₄)₄C, где R₄ является таким же, как определено в формуле (1), и Z₁ представляет собой водород или галоген;

E₃') восстановление соединения, полученного в реакции (D₃'), и затем циклизацию в кислых условиях; и

F₃') окисление соединения, полученного на стадии восстановления (E₃'), получая конечный продукт.

29. Способ по п.26 или 28, дополнительно включающий:

G₃') реакцию соединения, полученного на стадии получения (F₃) или стадии окисления (F₃'), с R₃Z₂ или R₆Z₂, где R₃ и R₆ являются такими же, как определено в формуле (1), и Z₂ представляет собой галоген, получая конечный продукт.

30. Способ получения соединения формулы (1) по п.1, причем способ включает:

реакцию соединения формулы (8) ниже с H₂NCH₂CH₂NH₂ в протонном растворителе для циклизации; и

получение конечного продукта окислением соединения, полученного в реакции (a).

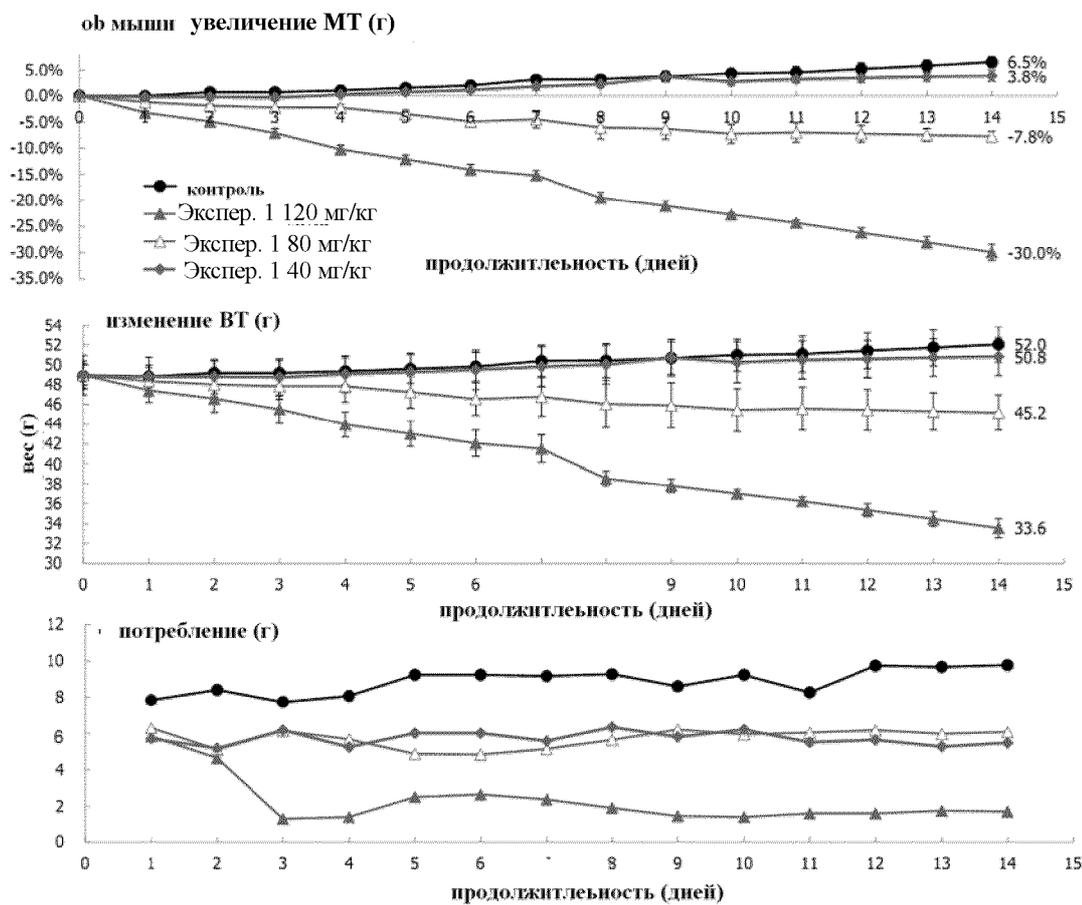
31. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения метаболических синдромов, содержащая (a) терапевтически эффективное количество соединения формулы (1) по п.1 и/или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, таутомер, энантиомер и/или фармацевтически приемлемый диастереомер; и (b) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или среду, или их комбинацию.

32. Фармацевтическая композиция по п.31, где метаболические синдромы включают ожирение, синдром жирной печени, атеросклероз, инсульт, инфаркт миокарда, сердечнососудистые заболевания, ишемическую болезнь сердца, диабет, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, ретинит или почечную недостаточность, болезнь Хантингтона и воспаление.

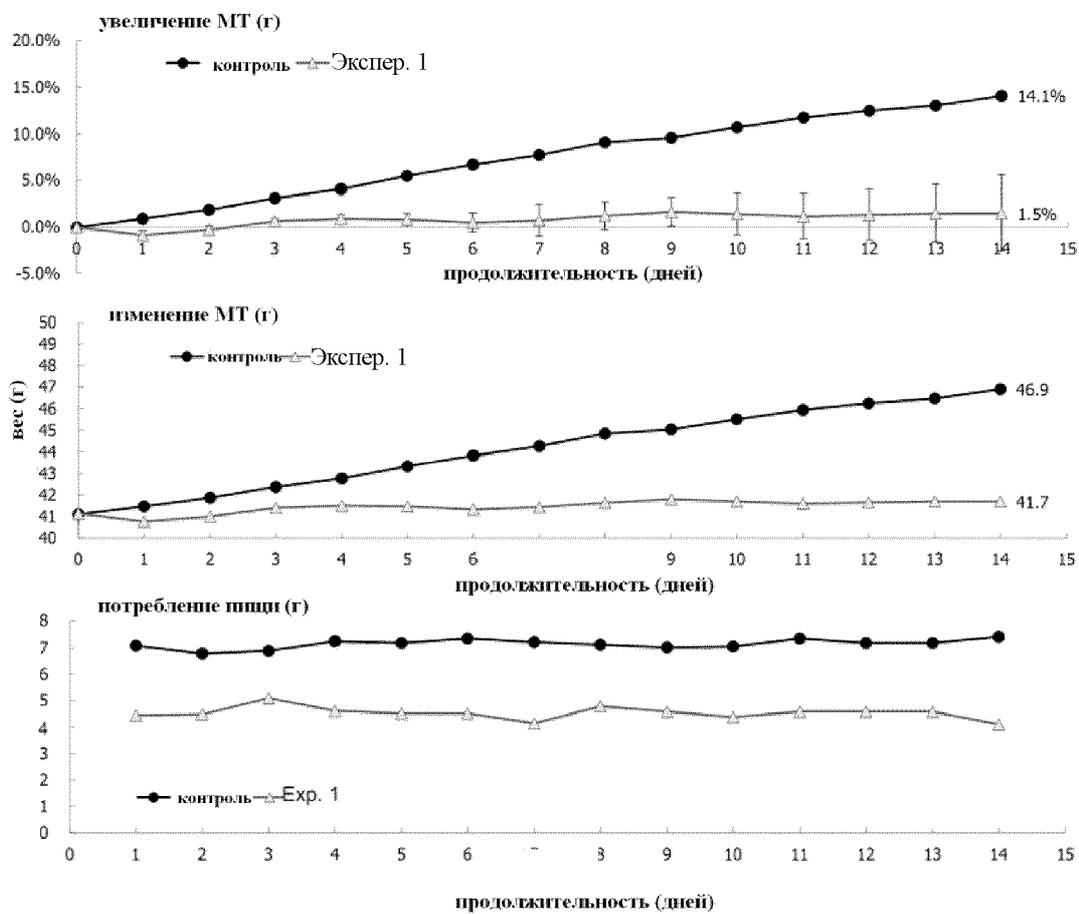
33. Фармацевтическая композиция по п.32, где метаболические синдромы представляет собой синдром жирной печени, диабет или болезнь Хантингтона.

34. Способ лечения или предотвращения метаболических синдромов, применяя терапевтически эффективное количество соединения формулы (1) по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемый диастереомер.

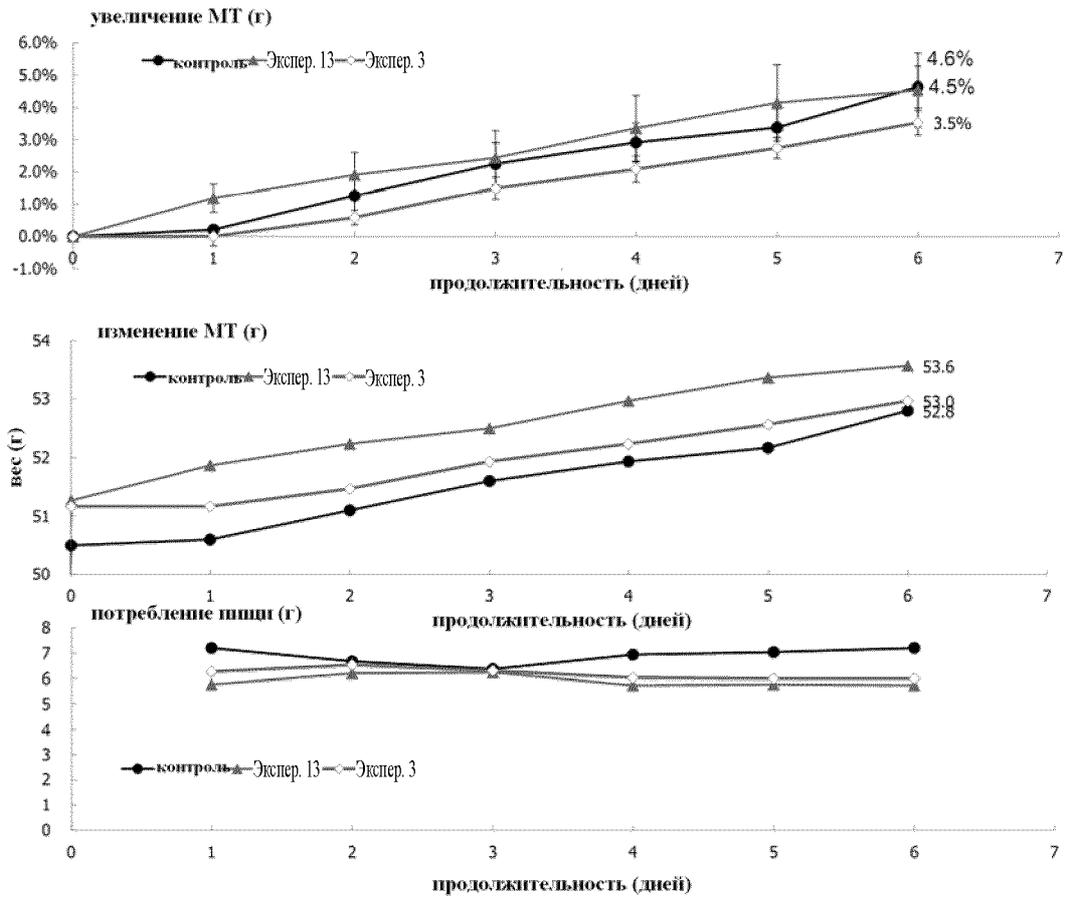
По доверенности



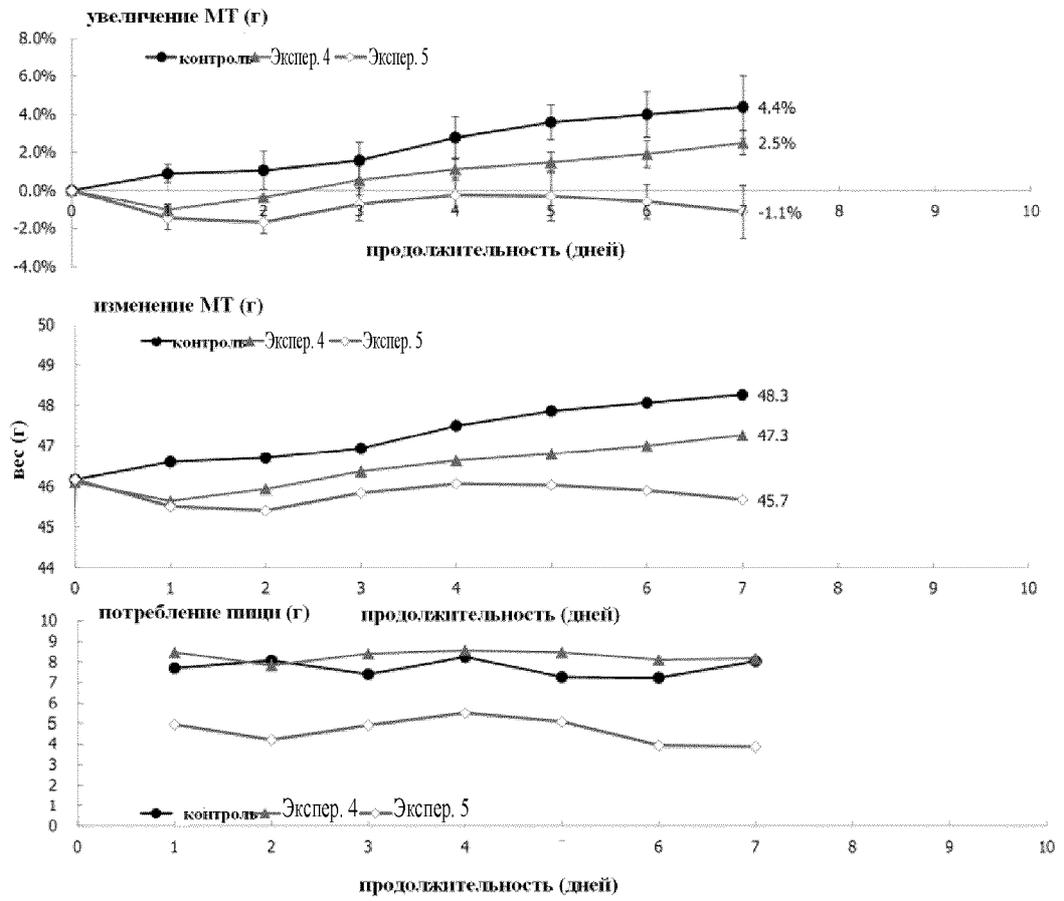
ФИГ. 1



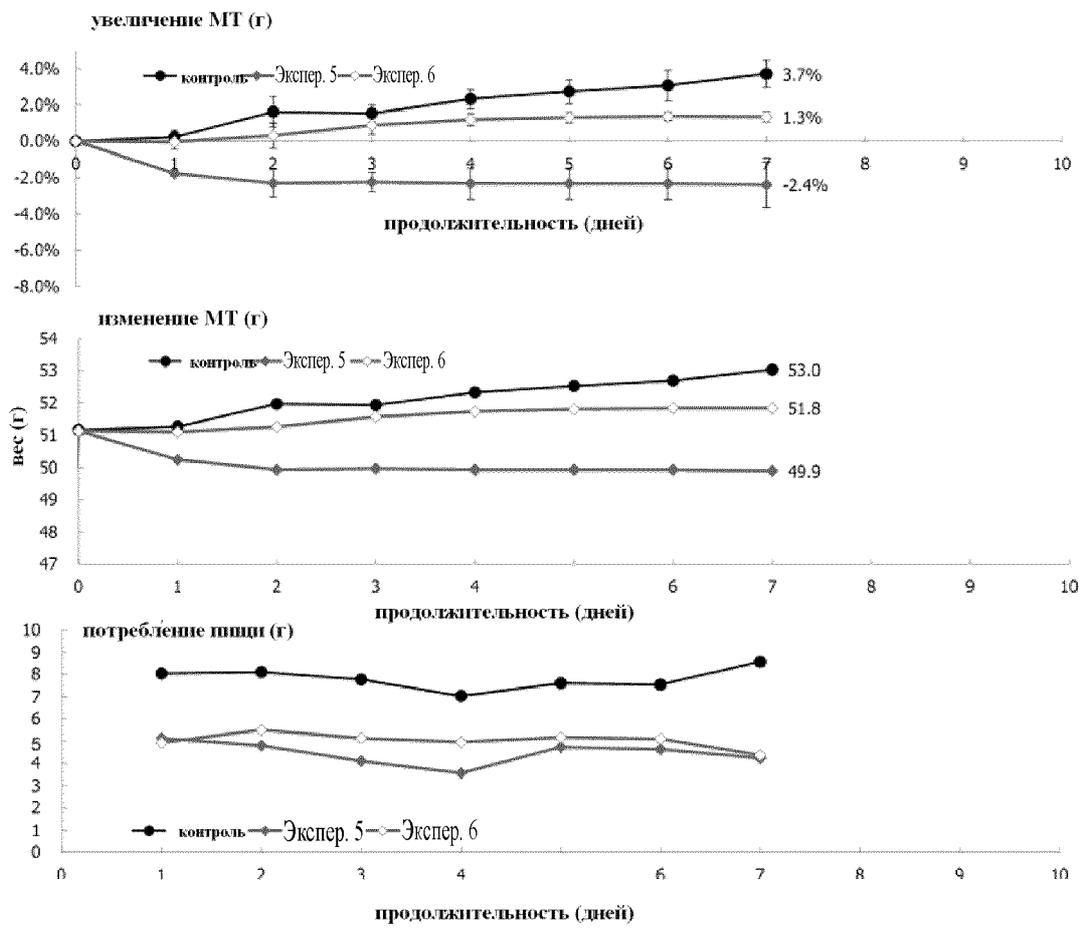
ФИГ. 2



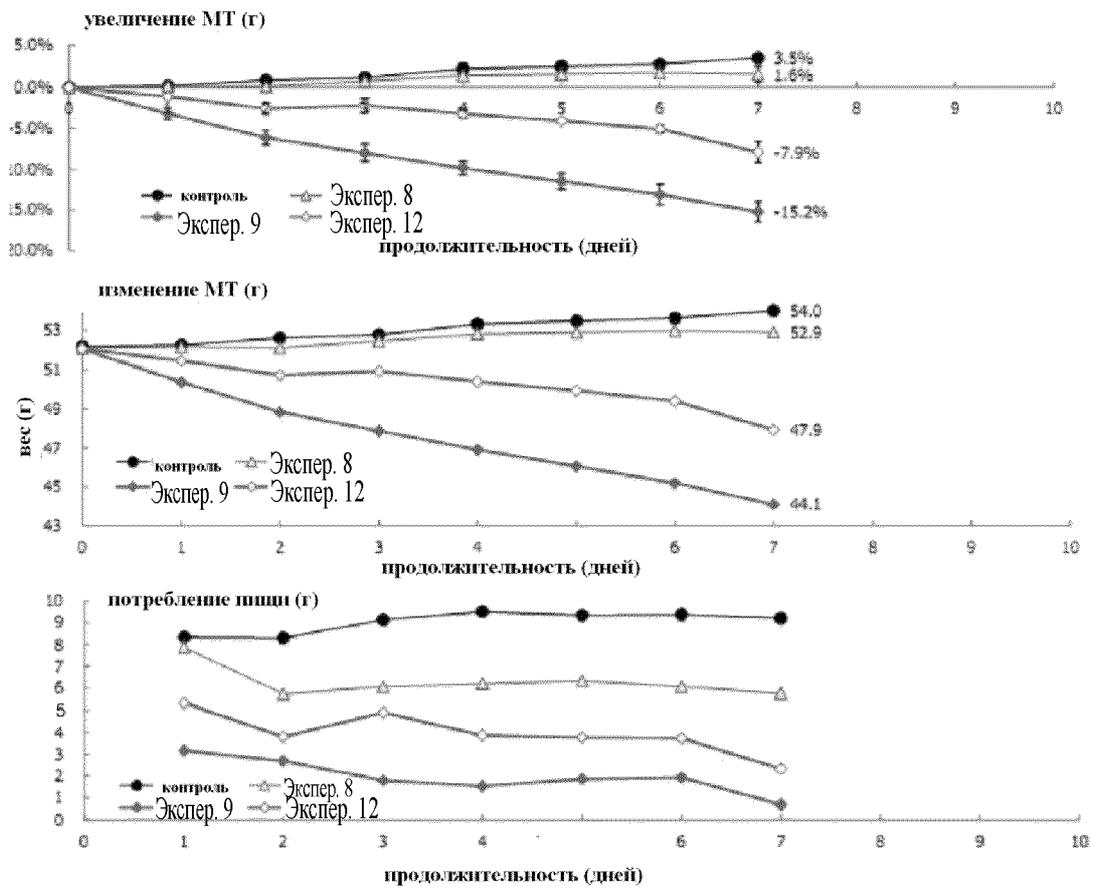
ФИГ. 3



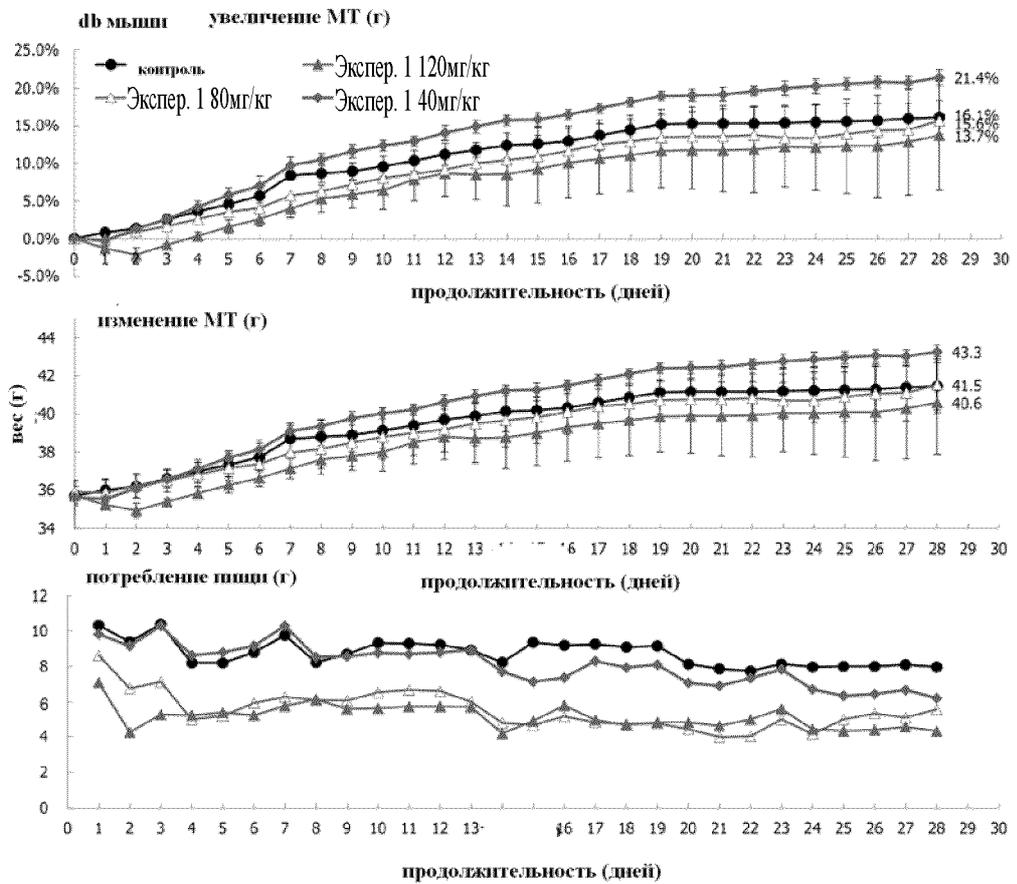
ФИГ. 4



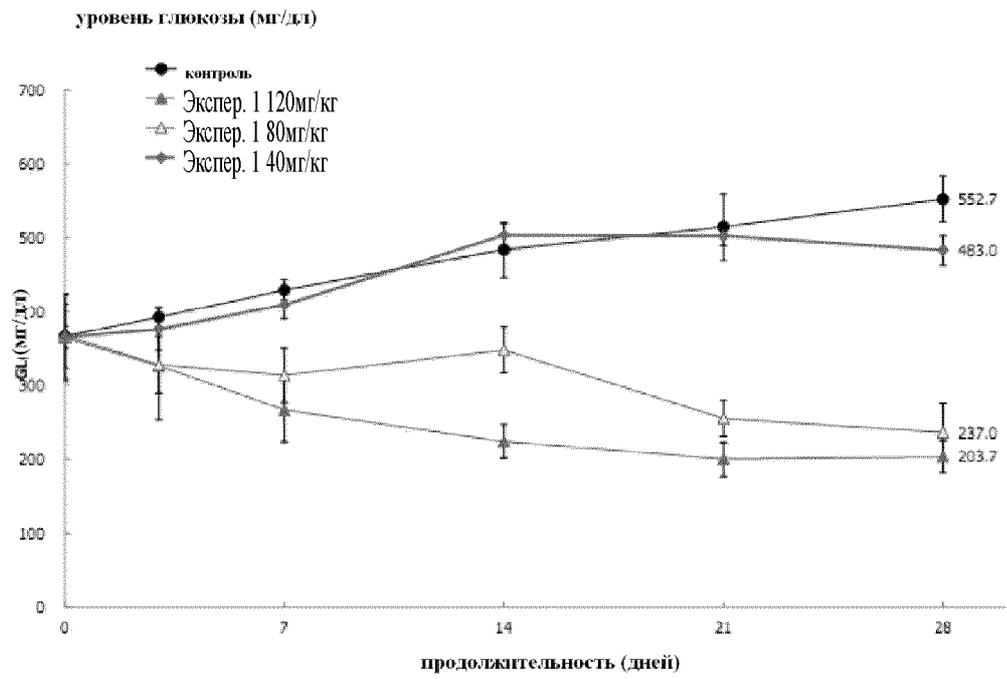
ФИГ. 5



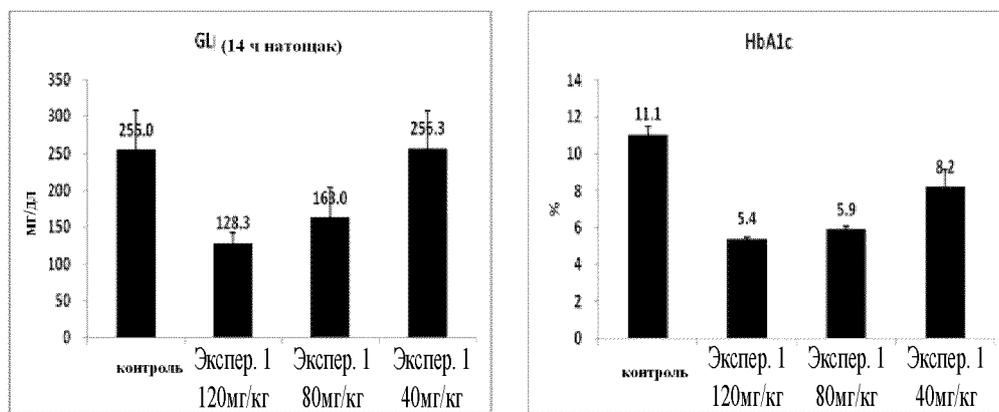
ФИГ. 6



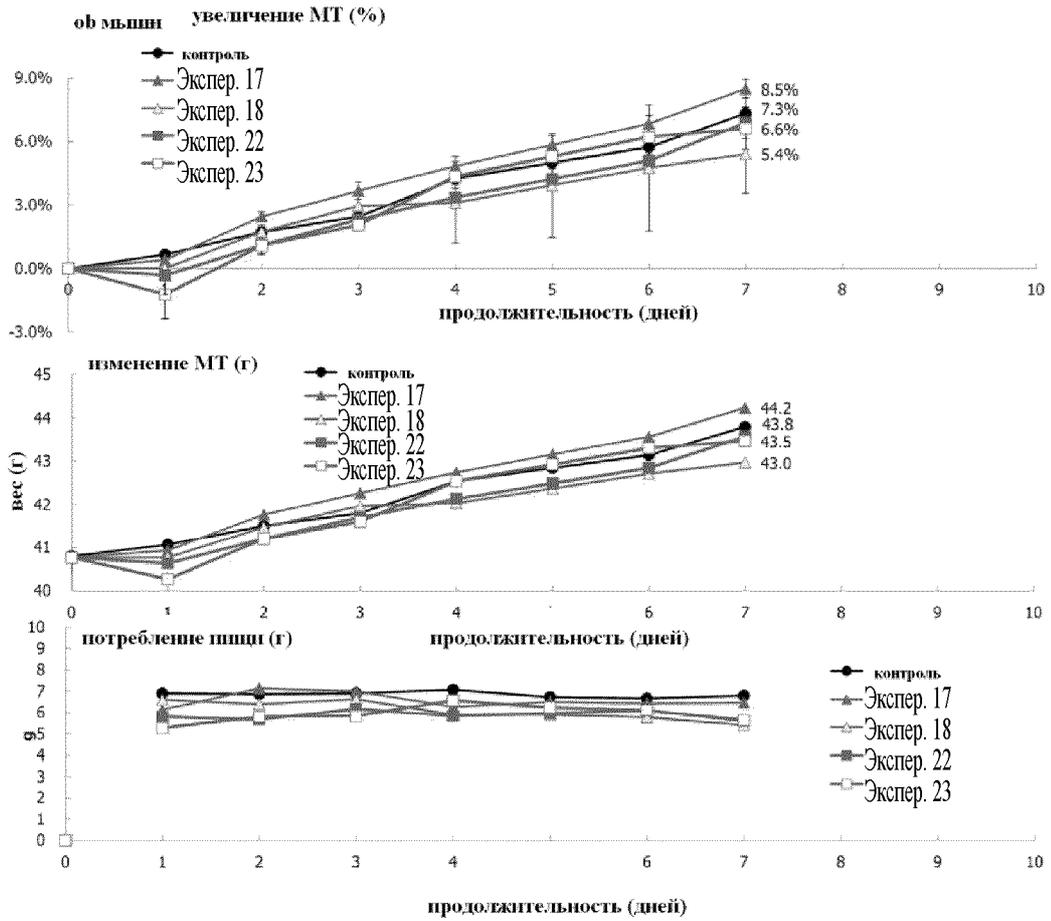
ФИГ. 7



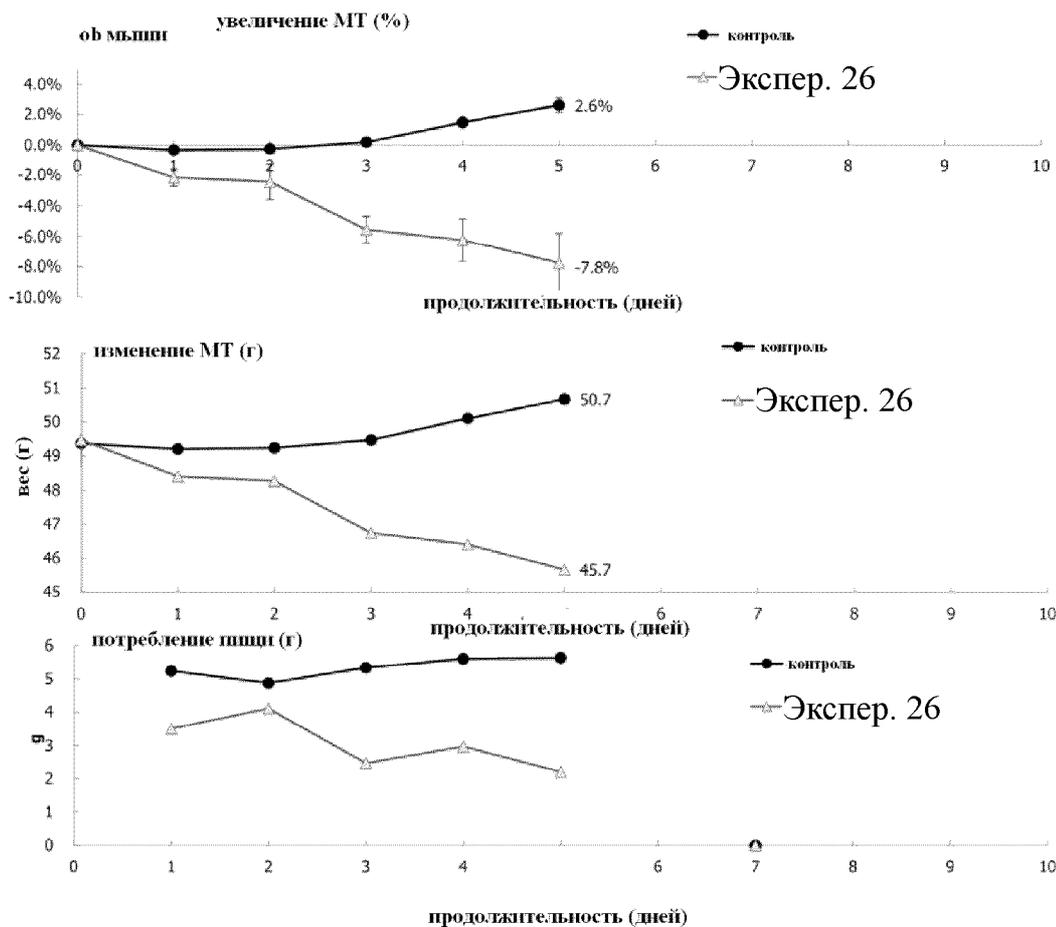
ФИГ. 8



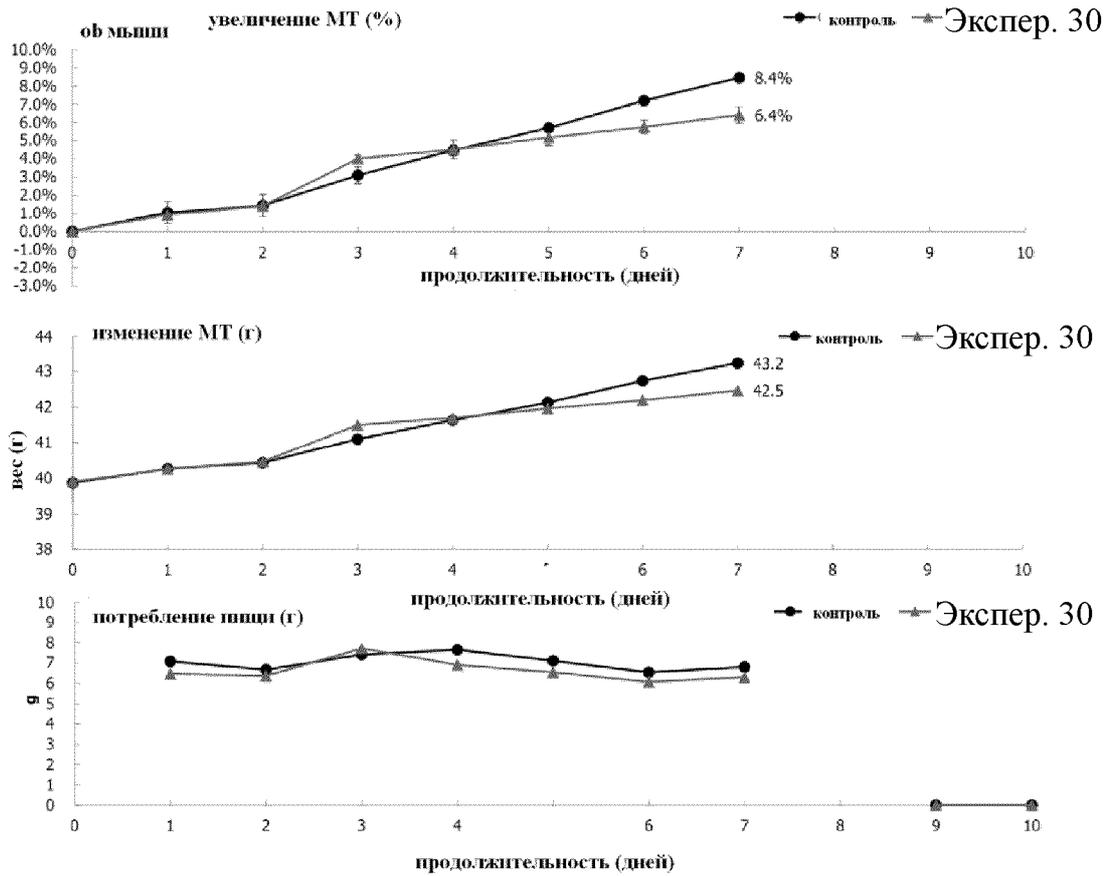
ФИГ. 9



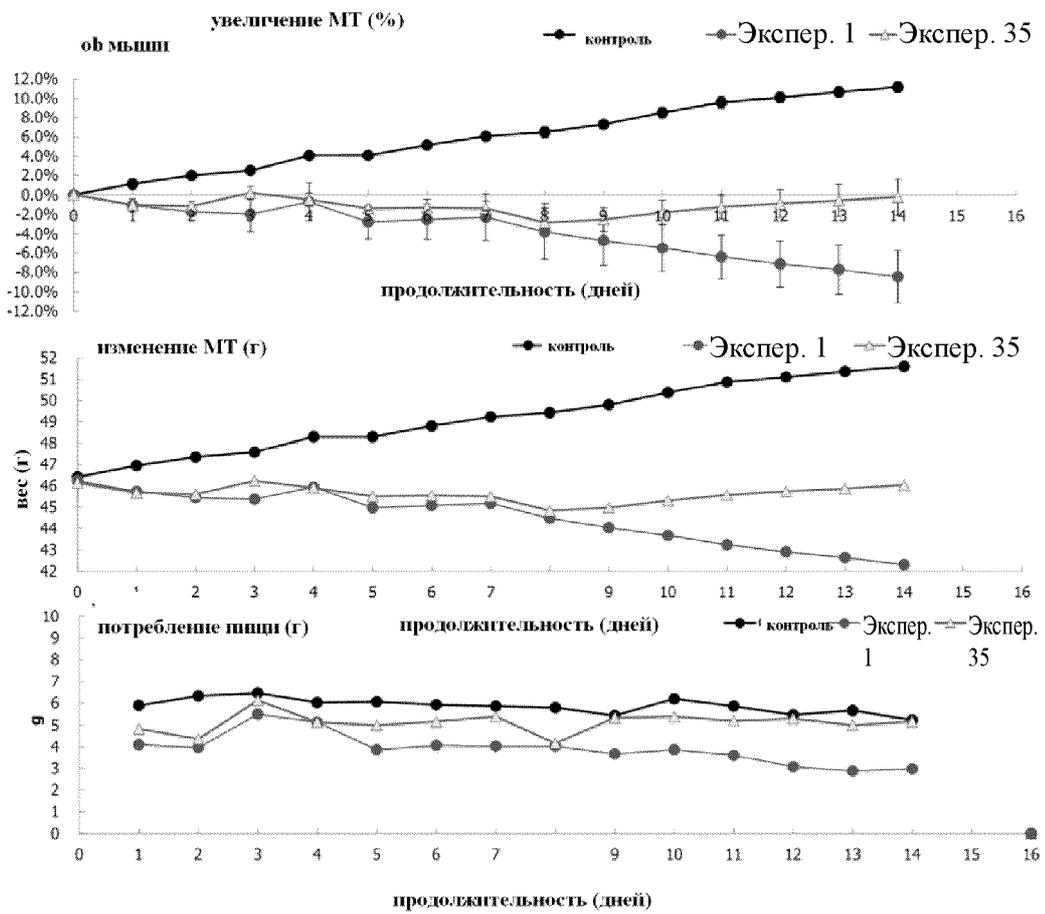
ФИГ. 10



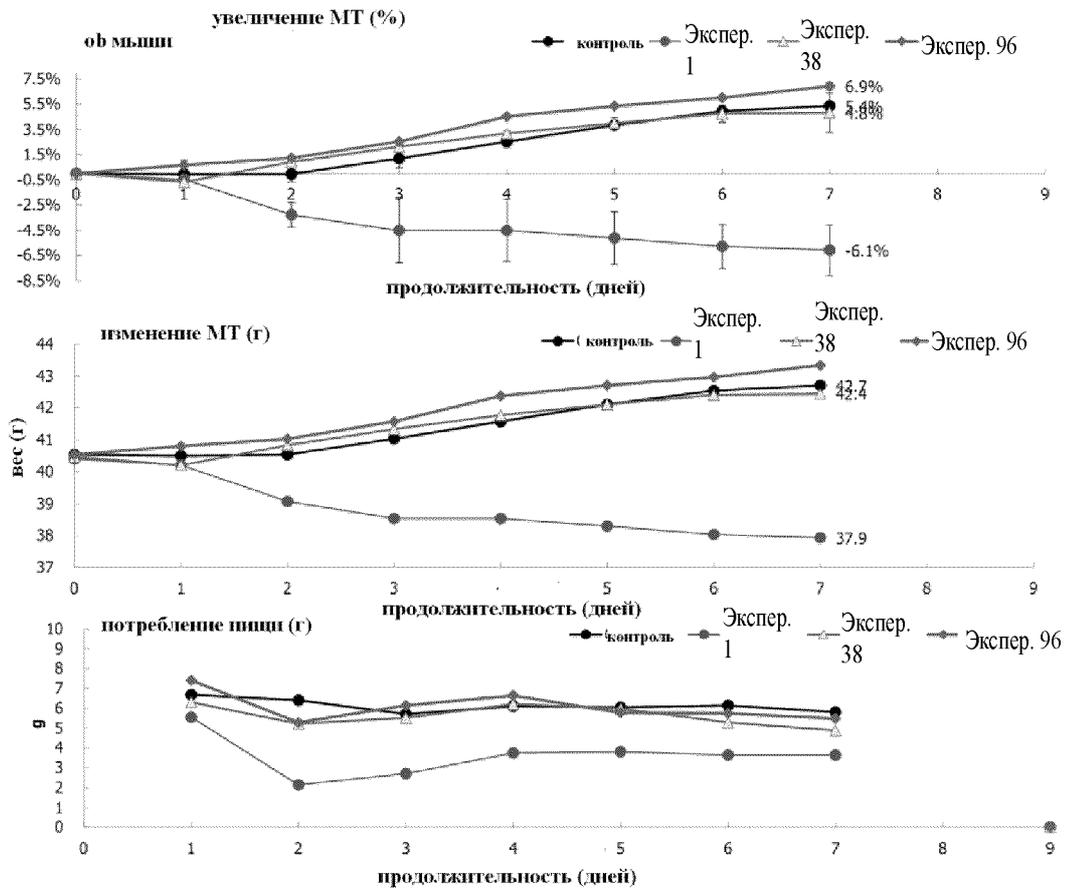
ФИГ. 11



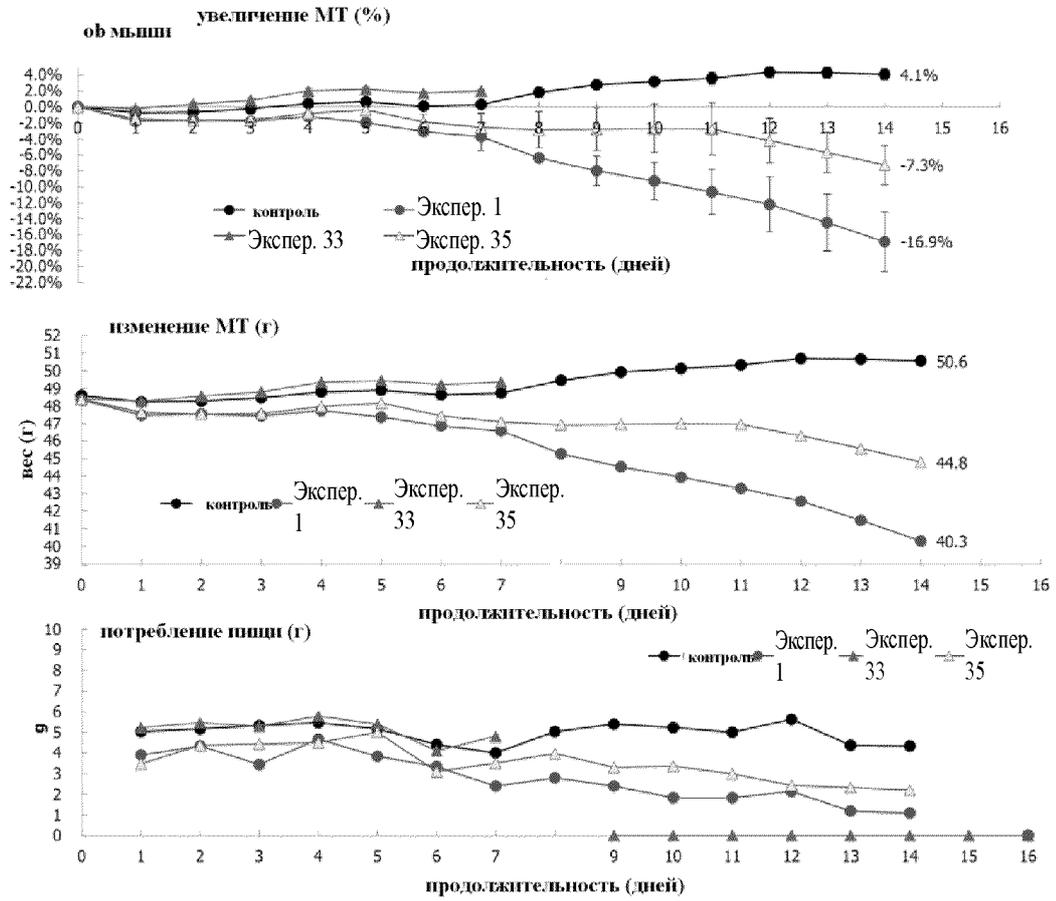
ФИГ. 12



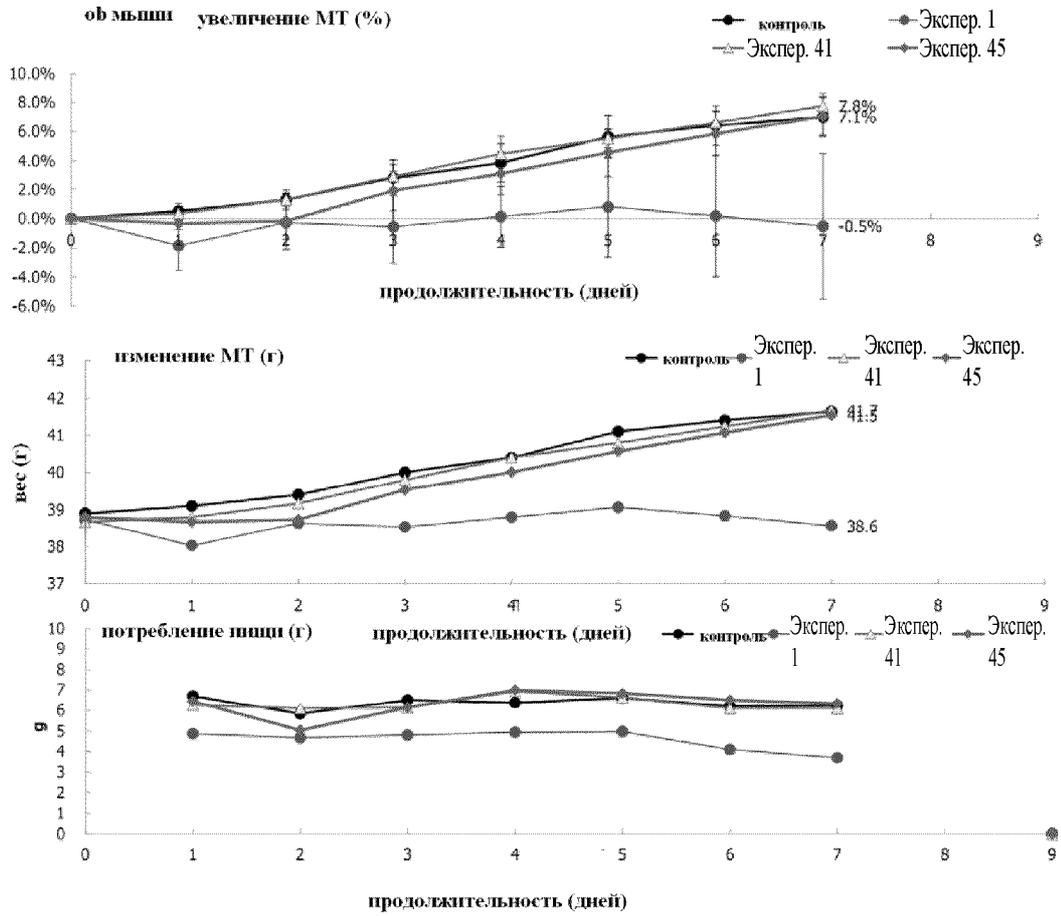
ФИГ. 13



ФИГ. 14



ФИГ. 15



ФИГ. 16