

DERIVADO BASADO EN 1,2-NAFTOQUINONA Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL MISMO

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un derivado basado en 1,2-naftoquinona, un método de preparación del mismo, y una composición, que tiene efectos de tratamiento y prevención para síndromes metabólicos, incluyendo la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los síndromes metabólicos representan factores de riesgo tales como hipertrigliceridemia, hipertensión, metabolismo anormal de la glucosa, coagulación anormal de la sangre, y obesidad y pueden causar enfermedades como el ataque cardíaco, enfermedades
15 isquémicas del corazón, diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, cánceres, cálculos biliares, artritis, artralgia, enfermedades respiratorias, apnea del sueño, hiperplasia prostática benigna, irregularidad menstrual, y similares. Por lo tanto, los síndromes metabólicos representan una gran amenaza para la gente moderna. De acuerdo con un Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) norma publicada en los Estados Unidos de 2001, un paciente se
20 considera que tienen un síndrome metabólico cuando el paciente presenta al menos uno de ① un tamaño de cintura de 40 pulgadas (102 cm) o más en los hombres, un tamaño de la cintura de 35 pulgadas (88 cm) o más en las mujeres, ② triglicéridos de 150 mg/dl o más, ③ colesterol HDL de 40 mg/dl o menos en hombres y 50 mg/dl o menos en las mujeres, ④ una presión arterial de 130/85 mmHg o más, ⑤ glucosa en ayunas de 110 mg/dl. En los asiáticos, cuando los hombres tienen un tamaño de cintura de 90 cm o más y las mujeres tienen un tamaño de
25 cintura de 80 cm o más, se considera que tienen obesidad abdominal. Cuando dichas normas se aplicaron a los coreanos, se informó recientemente que aproximadamente el 25% de los coreanos tienen síndromes metabólicos.

 La ingesta de alto contenido calórico crónico y a largo plazo se considera como un importante factor de riesgo de este tipo de síndromes metabólicos. La eficiencia metabólica
30 se reduce debido a la ingesta excesiva de energía, falta de ejercicio, extensión de la vida, el envejecimiento, y similares, lo que provoca la obesidad, la diabetes y síndromes metabólicos debido a la ingesta excesiva de calorías.

 Los métodos de tratamiento, terapias de dieta, terapias de ejercicio, terapias de control de comportamiento, tratamientos con fármacos, y similares se llevan a cabo. Sin
35 embargo, dado que no se conocen las causas exactas de síndromes metabólicos, los efectos del tratamiento son actualmente insignificantes y los síntomas son meramente aliviados o la progresión de las enfermedades es retrasada. Se han identificado una variedad de objetivos terapéuticos, pero un objetivo excelente de tratamiento aún no se ha reportado.

 Mientras tanto, ya que NADH y NADPH se utilizan en un procedimiento de
40 biosíntesis de grasa cuando las relaciones de NAD^+/NADH y $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ se reducen y, por tanto, NADH y NADPH se mantienen *in vivo* o *in vitro*, y NADH y NADPH se utilizan como

principales sustratos causando las especies de oxígeno reactivo (ROS) cuando están presentes en exceso, ROS causa enfermedades tales como enfermedades inflamatorias. Por estas razones, si el entorno *in vivo* o *in vitro* puede ser modificado de tal manera que un estado, en el que las relaciones de NAD^+/NADH y $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ se incrementan, se mantiene establemente, la oxidación de grasa debido a NAD^+ y NADP^+ y una variedad de metabolismo de consumo de energía puede ser activado. Como un resultado, si un mecanismo de acción para mantener continuamente la baja concentración de NAD(P)H puede ser activado, una variedad de enfermedades que incluyen obesidad se puede tratar mediante la inducción de consumo de calorías en exceso.

Para aumentar la concentración y una relación de NAD(P)^+ que es un mensajero de señal conocido como la modalidad de una variedad de funciones como se describe anteriormente, los métodos a continuación se consideran: primero, un método para controlar un procedimiento de síntesis de salvamento como procedimiento de biosíntesis de NAD(P)^+ ; segundo, un método para aumentar la concentración de NAD(P)^+ *in vivo* mediante la activación de genes o proteínas de enzimas utilizando NAD(P)H como un sustrato o coenzima; tercero, un método para aumentar la concentración de NAD(P)^+ mediante el suministro de NAD(P)^+ o un análogo, derivado, precursor, o su profármaco desde el exterior; y lo similar.

NAD(P)H : quinona oxidorreductasa (EC1.6.99.2) se llama DT-diaforasa, quinona reductasa, menadiona reductasa, vitamina K reductasa, azo-colorante reductasa, o lo similar. Dicho NQO existe en dos isoformas, principalmente, NQO1 y NQO2 (ROM. J. INTERN. MED. 2000-2001, vol. 38-39, 33-50). NQO es una flavoproteína y facilita la eliminación de quinona o derivados de quinona mediante la reacción de desintoxicación. NQO utiliza NADH y NADPH como donadores de electrones. La activación de NQO previene la formación de metabolitos de quinona altamente reactivos que eliminan benzo(d)pireno o quinona, y disminuye la toxicidad de cromo. Aunque la activación de NQO se produce en todos los tejidos, su activación depende de los tipos de tejidos. En general, se confirma que la expresión de NQO se incrementó en las células cancerosas y tejidos tales como el hígado, estómago, riñón, y lo similar. La expresión del gen NQO es inducida por xenobióticos, antioxidantes, oxidantes, metales pesados, luz ultravioleta, radiación, y lo similar. NQO es una parte de muchos de los mecanismos de defensa celulares inducidos por el estrés oxidativo. La expresión combinada de los genes relacionados con los mecanismos de defensa incluyendo NQO protege a las células contra el estrés oxidativo, radicales libres, y neoplasia. NQO tiene especificidad de sustrato muy amplia y, como sus sustratos, quinona, quinona-iminas, y compuestos nitro y azo se pueden usar.

Entre estos, NQO1 se expresa principalmente en las células epiteliales y células endoteliales. Esto significa que NQO1 puede funcionar como un mecanismo de defensa contra los compuestos absorbidos a través del aire, la garganta o los vasos sanguíneos. Recientemente, se reportó que la expresión de un gen NQO1 incrementado grandemente en los tejidos adiposos de los humanos que tienen el síndrome metabólico y la expresión de NQO1 en las células adiposas más grandes son estadísticamente significativamente altas. Cuando se indujo la pérdida de peso a través de tratamientos dietéticos, la expresión de NQO1 disminuyó

proporcionalmente con la pérdida de peso. Se confirmó que la cantidad de ARNm de NQO1 es proporcional a GOT y GPT conocidos como indicadores de síndrome de hígado graso. Por lo tanto, se juzga que NQO1 puede jugar un papel en los síndromes metabólicos relacionados con la obesidad, cuando se considera que la expresión de NQO1 en los tejidos adiposos se refiere a la adiposidad, tolerancia a la glucosa, y el índice de la función del hígado (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92 (6): 2346. 2352).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Problema técnico

Por lo tanto, la presente invención se ha realizado para resolver los problemas técnicos anteriores y otros que aún no se han resuelto.

En particular, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un derivado basado en 1,2-naftoquinona que tiene una estructura novedosa.

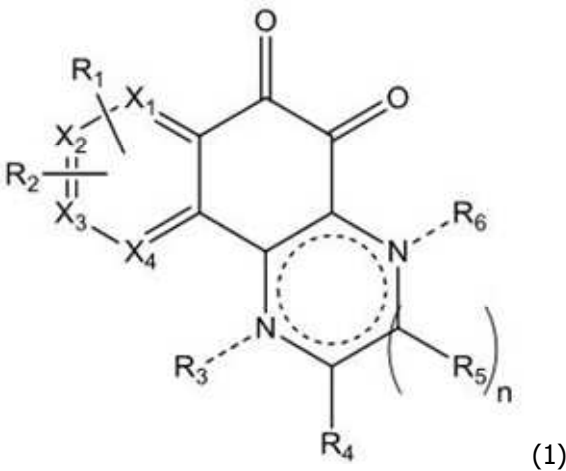
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona dicho compuesto novedoso.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición para el tratamiento y prevención de síndromes metabólicos, la composición que incluye dicho compuesto novedoso en una cantidad terapéuticamente efectiva, como un ingrediente activo.

De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento y prevención de síndromes metabólicos utilizando dicho compuesto novedoso como un ingrediente activo.

Solución técnica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los objetivos anteriores y otros se pueden lograr mediante la provisión de un compuesto representado por la fórmula (1) siguiente, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o su diastereómero farmacéuticamente aceptable:



en donde R_1 y R_2 cada uno es independientemente hidrógeno, un halógeno, alcoxi de C1-C20 sustituido o no sustituido, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2-C10 sustituido o no sustituido, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{NR}'_1(\text{CO}(\text{O})\text{R}'_2)$, $-\text{NR}'_1(\text{C}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2)$, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}'_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}(\text{O})\text{R}'_1$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{NR}'_1(\text{SO}(\text{O})\text{R}'_2)$, $-\text{CSNR}'_1\text{R}'_2$, o R_1 y R_2 pueden formar una estructura de anillo de arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento o una estructura de anillo de heteroarilo de C2-C10 sustituido o no sustituido,

donde R'_1 y R'_2 cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C1-C8 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}''_1\text{R}''_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido o $\text{NR}''_1\text{R}''_2$ sustituido o no sustituido;

donde R''_1 y R''_2 cada uno puede ser independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C3, o R''_1 y R''_2 pueden formar una estructura de anillo de arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento;

R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 cada uno es independientemente hidrógeno, un halógeno, alquilo de C1-C9 sustituido o no sustituido, alqueno de C2-C20 sustituido o no sustituido, alcoxi de C1-C20 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C1-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ - $\text{NR}'_3\text{R}'_4$ sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ - OR'_3 sustituido o no sustituido, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}'_3$, $-\text{CONR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3(\text{C}(\text{O})\text{R}'_4)$, $-\text{SO}(\text{O})\text{R}'_3$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3(\text{SO}(\text{O})\text{R}'_4)$, $-\text{CSNR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{CH}_2\text{A}$ cuando el compuesto de fórmula (1) es "A", o $-\text{A}$ cuando el compuesto de fórmula (1) es "A";

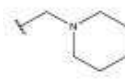
donde R'_3 y R'_4 cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}''_3$, o R'_3 y R'_4 pueden formar una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido o heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento;

R'_5 y R'_6 cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C3; y R''_3 puede ser alquilo de C1-C6;

en donde el grupo sustituido es al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, un halógeno, alquilo de C1-C10, alqueno de C2-C10, alquino de C2-C10, alcoxi de C1-C10, alcoxycarbonilo de C1-C10, cicloalquilo de C3-C8, heterocicloalquilo de C2-C8, arilo de C4-C10, y heteroarilo de C2-C10;

R₃ y R₄ cada uno no es independientemente arilo de C₄-C₁₀, R₄ y R₆ cada uno

no es independientemente arilo de C₄-C₁₀, R₄ no es hidrógeno, metilo, o



cuando R₃

es como se definió antes, y R₅ no es fenilo;

m y m' cada uno es independientemente un número natural de 1 a 4;

5

el heteroátomo es al menos uno seleccionado de N, O, y S;

X₁, X₂, X₃ y X₄ cada uno es independientemente CH o N; y

n es 0 o 1, cuando n es 0, sus átomos de carbono vecinos forman una estructura de anillo a través de acoplamiento directo.

Además, en la fórmula, "-----" significa que un enlace sencillo o un enlace

10 pueden no formarse y "⊙" significa que una estructura de anillo incluyendo las mismas puede ser una estructura aromática o no.

De aquí en adelante, siempre que no se especifique lo contrario, el compuesto de fórmula (1) como un ingrediente activo de un agente terapéutico incluye cualquiera de una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y todos los mismos deben entenderse como dentro del alcance de la presente invención. Por conveniencia de la descripción, se llaman simplemente un compuesto de fórmula (1).

15

El compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención tiene una estructura novedosa que exhibe efectos superiores para el tratamiento y la prevención de enfermedades metabólicas *in vivo* a través de efectos de imitación de ejercicio como se describe en los ejemplos experimentales a continuación.

20

En particular, el compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención puede aumentar una relación de AMP/ATP mediante la inducción de que NAD(P)H:quinona oxidorreductasa (NQO1) como una enzima de oxidación-reducción aumenta una relación de NAD⁺/NADH *in vivo*. El aumento de AMP en las células activa el funcionamiento de AMPK como un medidor de energía y, por lo tanto, lipometabolismo se facilita debido a la expresión de PGC1α que activa el metabolismo energético en las mitocondrias, complementando de esta manera la energía ATP insuficiente. Además, NAD⁺ aumentado se usa como un cofactor de enzimas relacionadas con metabolismo y lipometabolismo de glucosa *in vivo* y, de esta manera, facilita el metabolismo. Además, cADPR generado a través de la descompensación de NAD⁺ descarga Ca²⁺ en el retículo endoplásmico (ER) y, de esta manera, activa de manera sinérgica el metabolismo de las mitocondrias. En consecuencia, se pueden inducir los efectos de imitación de ejercicio *in vivo*.

25

30

Las expresiones usadas en la presente invención se describirán simplemente.

35

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una formulación de un compuesto que no causa estímulos fuertes en un organismo al que el compuesto se administra y no destruye la actividad biológica y sus propiedades.

La expresión "hidrato", "solvato", "profármaco", "tautómero", y "enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable" tiene el mismo significado al dado anteriormente.

La sal farmacéutica incluye ácidos que forman una sal de adición ácida no tóxica que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, y lo similar, ácidos carboxílicos orgánicos tal como tartárico ácido, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, y sales de adición ácida formadas a partir de ácidos sulfónicos tal como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, y lo similar. Los ejemplos de las sales de ácidos carboxílicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales o sales de metales alcalinotérreos formadas a partir de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y lo similar, sales de aminoácidos tal como lisina, arginina, guanidina, y lo similar, y sales orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina, trietilamina, y lo similar. El compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención puede transformarse en sus sales a través de un método convencional.

La expresión "hidrato" significa el compuesto de acuerdo con la presente invención que incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes o sus sales.

La expresión "solvato" significa el compuesto de acuerdo con la presente invención que incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unida a través de fuerzas intermoleculares no covalentes o sus sales. Los solventes preferibles para esto, existen los solventes volátiles y/o no tóxicos que son adecuados para la administración a humanos.

La expresión "profármaco" significa un fármaco modificado en un fármaco de origen *in vivo*. Ya que los profármacos se pueden administrar más fácilmente que los fármacos de origen en algunos casos, se usan a menudo. Por ejemplo, un profármaco puede ser activo en la administración oral mientras que el fármaco de origen correspondiente no lo es. Además, los profármacos pueden tener mejor solubilidad que un fármaco de origen en las composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, aunque la solubilidad en agua de un profármaco afecta negativamente a su movilidad, el profármaco puede ser un compuesto, que se hidroliza en el ácido carboxílico como un activador, se administra como un éster ("profármaco"), que facilita el transporte de membrana. Como otro ejemplo del profármaco, existe un péptido corto (poliaminoácido), que está unido a un radical ácido, convertido en una forma activa a través del metabolismo.

La expresión "tautómero" significa un tipo de isómero estructural que tiene una fórmula química o molecular idéntica pero diferente acoplamiento entre los átomos constituyentes. Por ejemplo, una estructura de ceto-eno se cambia debido al movimiento continuo entre isómeros.

La expresión "enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable" significa cada uno de dos o más compuestos con la misma fórmula pero un arreglo diferente de átomos en la molécula y propiedades diferentes. La expresión "enantiómero" significa cada uno de un par de moléculas que son imágenes de espejo una de otra, como una mano derecha y

una mano izquierda. Además, la expresión "diastereómero" significa un estereoisómero, que no es una imagen de espejo, como una forma trans o una forma cis y se limita a un diastereómero farmacéuticamente aceptable en la presente invención. Todos sus isómeros y sus mezclas están también dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "alquilo" significa grupos de hidrocarburos alifáticos. En la presente invención, "alquilo" incluye "alquilo saturado", que no incluye porciones de alqueno o alquino, y "alquilo insaturado", que incluye al menos una porción de alqueno o alquino. En particular, "alquilo" de acuerdo con la presente invención puede ser "alquilo saturado" que no incluye porciones de alqueno o alquino. El alquilo puede incluir tipos ramificados, lineales o circulares. Además, dado que "alquilo" incluye isómeros estructurales, por ejemplo, alquilo C3 puede significar propilo e isopropilo.

La expresión "alqueno" significa hidrocarburos que incluyen al menos un enlace doble carbono-carbono y la expresión "alquino" significa hidrocarburos que incluyen al menos dos átomos de carbono se combinan al menos un enlace triple carbono-carbono.

La expresión "heterocicloalquilo" significa un sustituyente en el cual el carbono cíclico está sustituido con oxígeno, nitrógeno, azufre, o lo similar.

La expresión "arilo" significa un sustituyente aromático que incluye al menos un anillo que tiene un sistema de electrones π covalente. "Arilo" incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados (es decir, anillos de intercambio de pares vecinos de átomos de carbono). Cuando está sustituido, un grupo sustituido puede estar unido adecuadamente a las pociones orto (o), meta (m), o para (p).

La expresión "heteroarilo" significa un grupo aromático que incluye al menos un anillo heterocíclico.

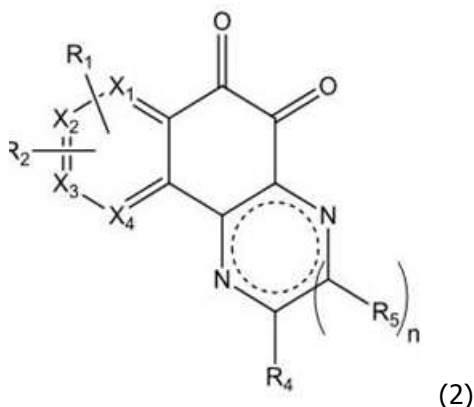
Los ejemplos de "arilo" o "heteroarilo" incluyen fenilo, furano, pirano, piridilo, pirimidilo, triazyl, y lo similar, pero la presente invención no está limitada a estos.

La expresión "halógeno" significa elementos pertenecientes al grupo 17 de la tabla periódica y puede ser particularmente flúor, cloro, bromo, o yodo.

La expresión "ariloxi" significa un grupo en el que un átomo de oxígeno está unido a un carbono de un anillo aromático. Por ejemplo, cuando el oxígeno se une a un grupo fenilo, $-O-C_6H_5$ y $-C_6H_4-O-$ son posibles.

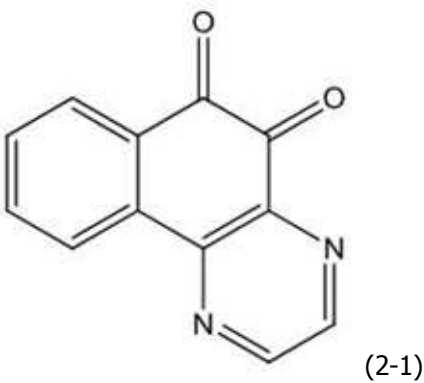
Otras expresiones pueden interpretarse como significados entendidos generalmente en la técnica.

En una modalidad preferida según la presente invención, el compuesto de fórmula (1) puede ser un compuesto de fórmula (2) siguiente:

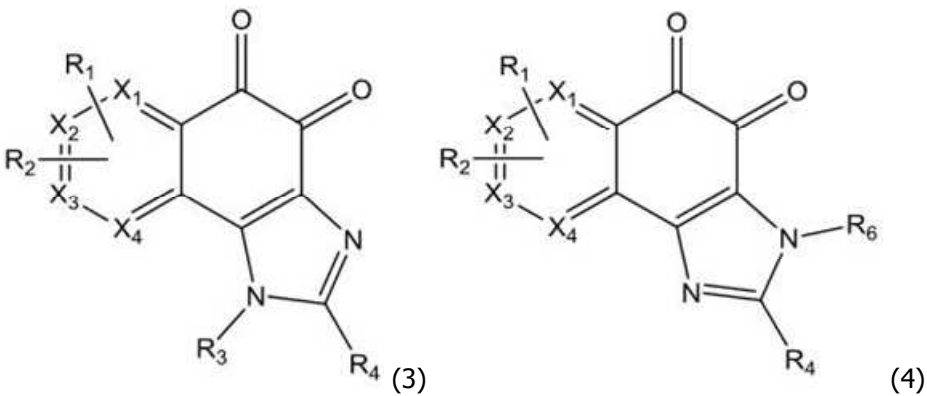


en donde R₁, R₂, R₄, R₅, X₁, X₂, X₃ y X₄ son iguales a lo definido en la fórmula (1).

El compuesto de fórmula (2) puede ser un compuesto de la fórmula (2-1) a continuación, pero la presente invención no se limita a la fórmula (2-1) a continuación.



En otra modalidad de acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula (1) puede ser un compuesto de fórmula (3) a continuación y/o un compuesto de fórmula (4):



en donde

R₁ a R₄, R₆, X₁, X₂, X₃ y X₄ son iguales a lo definido en la fórmula (1).

En particular, en el compuesto de fórmula (3) y el compuesto de fórmula (4),

R₁ y R₂ cada uno puede ser independientemente hidrógeno, un halógeno, alcoxi de C1-C20 sustituido o no sustituido, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2-C10 sustituido o no sustituido, -NO₂, -NR'₁R'₂, -NR'₁ (C (O)R'₂), -NR'₁ (SO₂R'₂), -NR'₁ (CO₂R'₂), -NR'₁ (C (O)NR'₁R'₂), -COOR'₁, -C (O)NR'₁R'₂, -CN, o R₁ y R₂ pueden formar una estructura de anillo de arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento o una estructura de anillo de heteroarilo de C2-C10 sustituido o no sustituido,

donde R'₁ y R'₂ cada uno puede ser independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-

C10 sustituido o no sustituido, o $-(CH_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, en donde el grupo sustituido puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, un halógeno, alquilo de C1-C10, alqueno de C2-C10, alquino de C2-C10, alcoxi de C1-C10, alcoxycarbonilo de C1-C10, cicloalquilo de C3-C8, heterocicloalquilo de C2-C8, arilo de C4-C10, y heteroarilo de C2-C10.

Más particularmente,

R_1 y R_2 cada uno puede ser independientemente H, F, Cl, $-NO_2$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_3H_5$ o $-NHCH_2C_6H_5F$, y

X_2 y X_3 cada uno puede ser CH.

Más particularmente, en el compuesto de fórmula (3) y el compuesto de fórmula (4),

R_1 y R_2 cada uno puede ser independientemente H, F, Cl, $-NO_2$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_3H_5$ o $-NHCH_2C_6H_5F$;

X_2 y X_3 cada uno puede ser CH;

R_3 y R_6 cada uno puede ser independientemente H, un halógeno, alquilo de C1-C9 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m$ -heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CHR'_5)_m-NR'_3R'_4$ sustituido o no sustituido, $-CO(O)R'_3$, $-CONR'_3R'_4$, $-NR'_3R'_4$, $-NR'_3(C(O)R'_4)$, o $-CH_2A$ cuando el compuesto de fórmula (1) es "A";

R_4 puede ser un halógeno, alquilo de C2-C9 sustituido o no sustituido, alcoxi de C1-C10 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C1-C10 sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m$ -heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CHR'_5)_m-NR'_3$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m-NR'_3R'_4$ sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3$ sustituido o no sustituido, $-NR'_3R'_4$, o $-A$ cuando el compuesto de fórmula (1) es "A", f

donde R'_3 y R'_4 cada uno puede ser independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-CO(O)R''_3$, o R'_3 y R'_4 pueden formar una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento, o una estructura de anillo de heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido;

R'_5 , y R'_6 cada uno puede ser independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C3; R''_3 es alquilo de C1-C6, en donde el grupo sustituido puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, un halógeno, alquilo de C1-C10, alqueno de C2-C10, alquino de C2-C10, alcoxi de C1-C10, alcoxycarbonilo de C1-C10, cicloalquilo de C3-C8, heterocicloalquilo de C2-C8, arilo de C4-C10, y heteroarilo de C2-C10;

m puede ser un número natural de 1 a 4; y

el heteroátomo puede ser al menos uno seleccionado de N, O, y S.

Más particularmente,

R_1 y R_2 cada uno puede ser independientemente H, F, Cl, $-\text{NO}_2$, NH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOC}_3\text{H}_5$ o $-\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$;

5 X_2 y X_3 cada uno puede ser CH;

R_3 y R_6 cada uno puede ser independientemente H, un halógeno, alquilo de C1-C9 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CHR}'_5)_m$ -heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CHR}'_5)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CHR}'_5)_m$ - $\text{NR}'_3\text{R}'_4$ sustituido o
10 no sustituido, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}'_3$, $-\text{CONR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3(\text{C}(\text{O})\text{R}'_4)$, o $-\text{CH}_2\text{A}$ cuando el compuesto de fórmula (1) es "A";

R_4 puede ser un halógeno, alquilo de C2-C9 sustituido o no sustituido, alcoxi de C1-C10 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C1-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CHR}'_5)_m$ -heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CHR}'_5)_m$ - NR'_3 -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CHR}'_5)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CHR}'_5)_m$ - $\text{NR}'_3\text{R}'_4$ sustituido o no sustituido, $-\text{NR}'_3\text{R}'_4$, o $-\text{A}$ cuando el compuesto de
15 fórmula (1) "A",

donde R'_3 y R'_4 cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, o R'_3 y R'_4 pueden formar una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido o heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del
25 acoplamiento;

R'_5 puede ser hidrógeno o alquilo de C1-C3;

en donde un grupo sustituido puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, un halógeno, alquilo de C1-C10, alquenilo de C2-C10, alquinilo de C2-C10, alcoxi de C1-C10, alcoxycarbonilo de C1-C10, cicloalquilo de C3-C8, heterocicloalquilo de C2-C8, arilo de C4-C10, y heteroarilo de C2-C10;
30

m puede ser un número natural de 1 a 4; y

el heteroátomo puede ser al menos uno seleccionado de N, O, y S.

Más particularmente,

35 R_3 y R_6 cada uno puede ser independientemente H, alquilo de C1-C3 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -arilo de C5-C6 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -ariloxi de C5-C6 sustituido o no sustituido, $-(\text{CHR}'_5)_m$ -heteroarilo de C4-C6 sustituido o no sustituido, $-(\text{CHR}'_5)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C6 sustituido o no sustituido, $-(\text{CHR}'_5)_m$ - $\text{NR}'_3\text{R}'_4$ sustituido o no sustituido, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}'_3$, o $-\text{CH}_2\text{A}$ cuando el compuesto de fórmula (1) es "A",

donde R'_3 y R'_4 cada uno puede ser independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C5, o cicloalquilo de C3-C5, o R'_3 y R'_4 pueden formar una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 a través del acoplamiento; R'_5 puede ser H;

el grupo sustituido es metilo, un halógeno, o hidroxilo; y

5 M puede ser de 1 a 3.

Más particularmente, el halógeno puede ser flúor o cloro y el arilo puede ser arilo de C6.

Más particularmente,

10 R_4 puede ser un halógeno, alquilo de C2-C5 sustituido o no sustituido, alcoxi de C1-C3 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C6 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C6 sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m$ -arilo de C5-C6 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m$ -ariloxi de C5-C6 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C5-C6 sustituido o no sustituido, $-(CHR'_5)_m$ -heteroarilo de C5-C6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de C4-C6 sustituido o no sustituido, $-(CHR'_5)_m$ -heterocicloalquilo de C3-C6
15 sustituido o no sustituido, $-NR'_3R'_4$, $-(CHR'_5)_m-NR'_3$ -arilo de C5-C6 sustituido o no sustituido, $-(CHR'_5)_m-NR'_3R'_4$ sustituido o no sustituido, o -A cuando el compuesto de fórmula (1) es "A";

R'_3 y R'_4 cada uno puede ser independientemente hidrógeno, metilo, etilo, o -COOC(CH₃)₃, o R'_3 y R'_4 pueden formar una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C6 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento; R'_5 puede ser H, metilo, etilo, propilo, o
20 butilo;

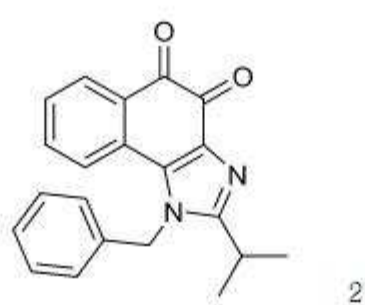
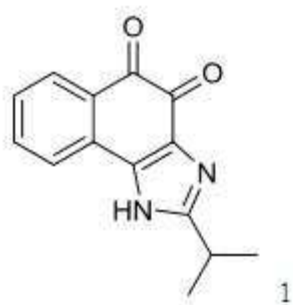
un grupo sustituido puede ser metilo, un halógeno, hidroxilo; y

M puede ser 1 o 2.

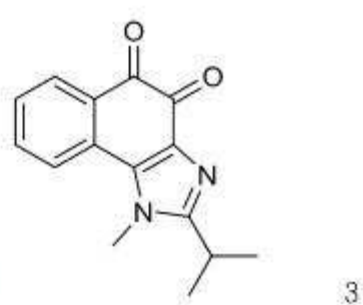
Más particularmente, el halógeno puede ser flúor y arilo puede ser arilo de C6.

El compuesto de fórmula (3) y el compuesto de fórmula (4) pueden ser
25 ejemplificados por uno de los compuestos siguientes, pero la presente invención no se limita a los compuestos siguientes.

5

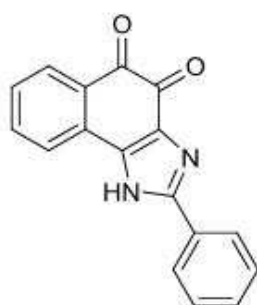


2

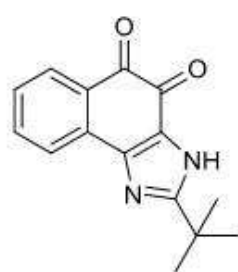


3

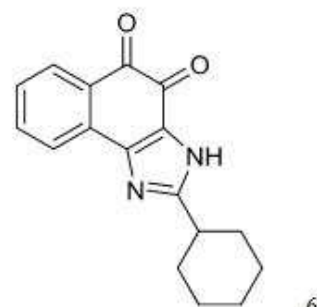
10



4

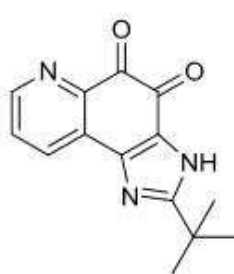


5

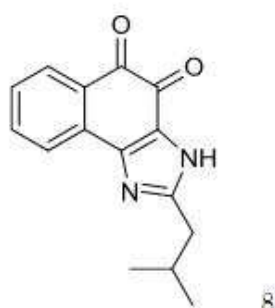


6

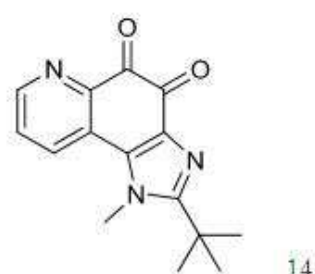
15



7

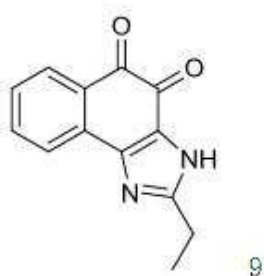


8

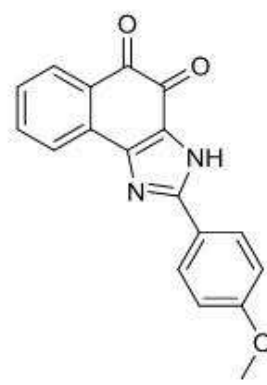


14

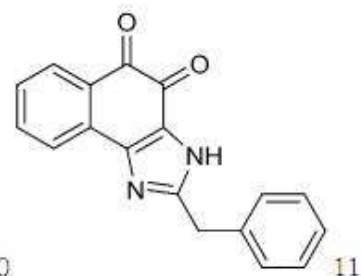
25



9



10

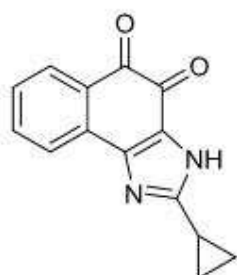


11

30

35

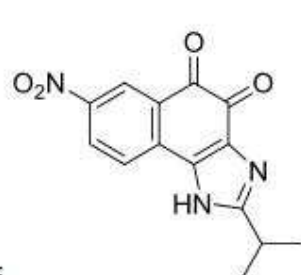
5



12

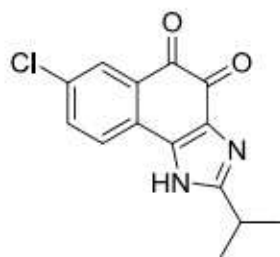


15

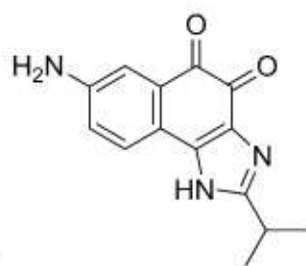


16

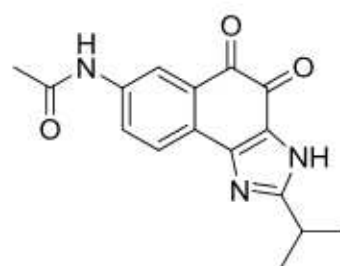
10



17

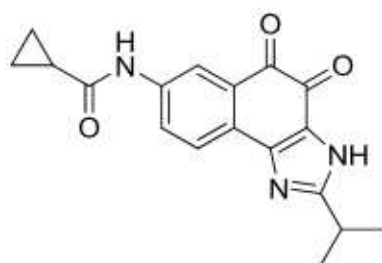


18

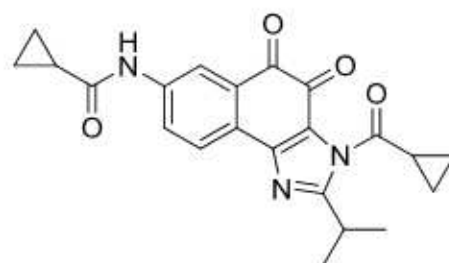


19

15

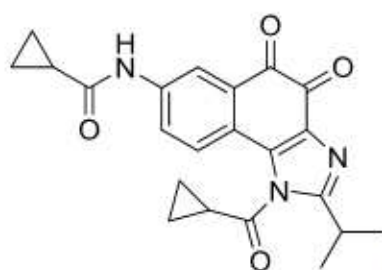


20

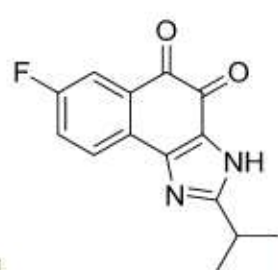


21

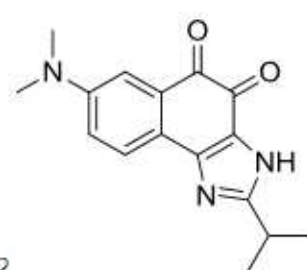
20



21

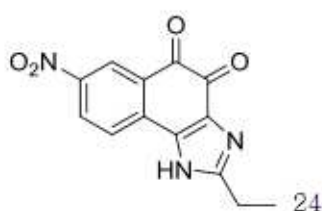


22

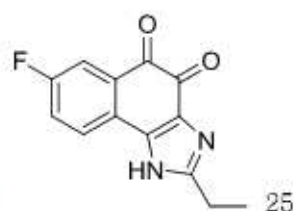


23

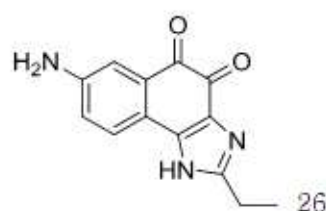
25



24

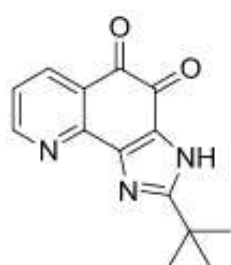


25

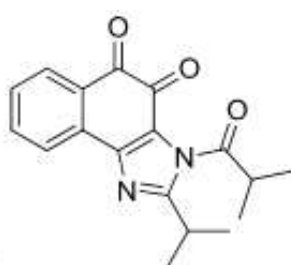


26

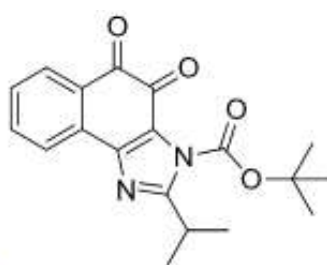
30



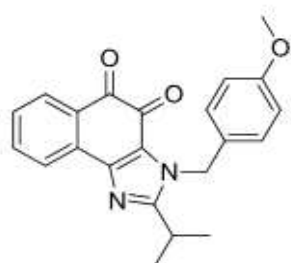
27



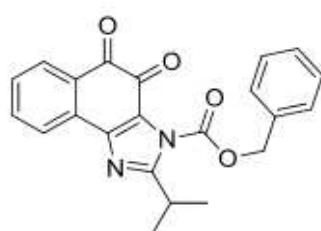
28



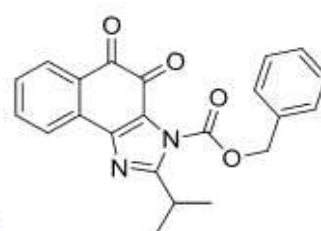
29



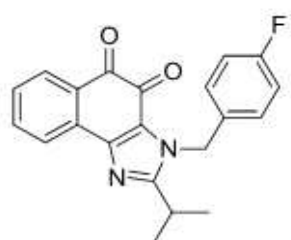
30



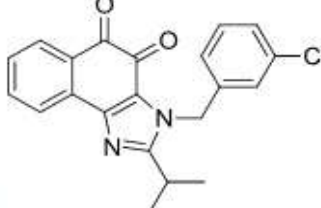
31



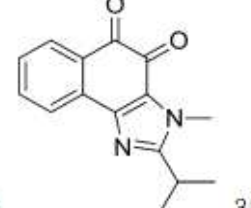
32



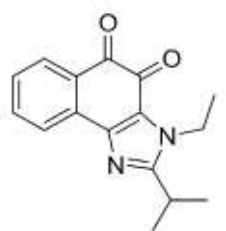
33



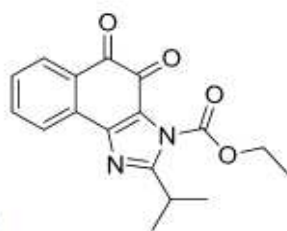
34



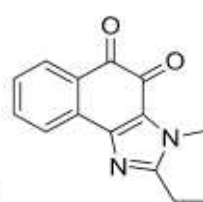
35



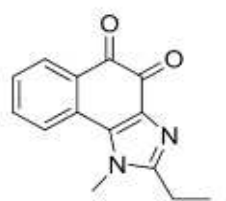
36



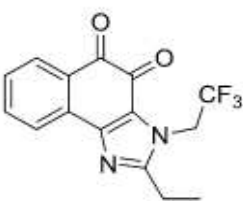
37



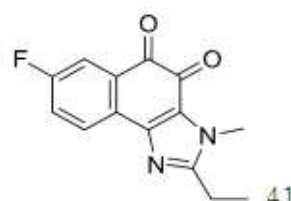
38



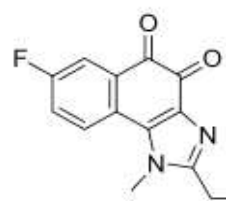
39



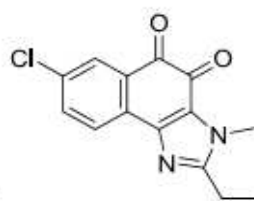
40



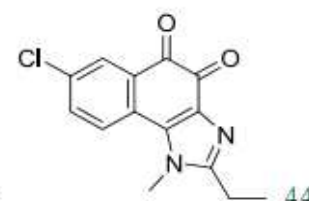
41



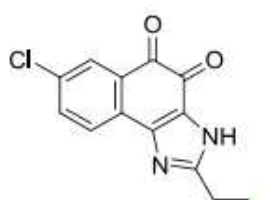
42



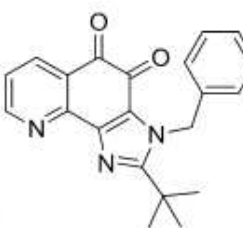
43



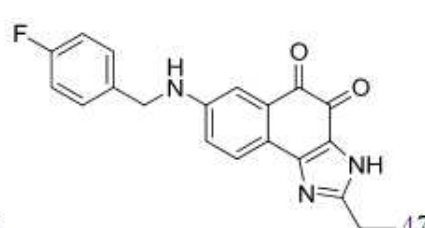
44



45

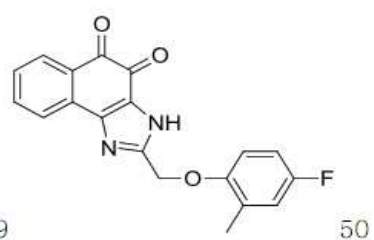
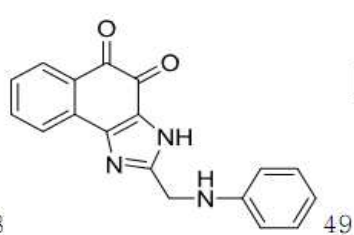
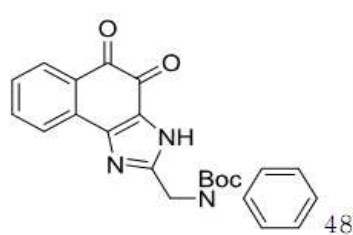


46

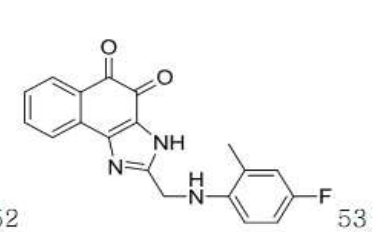
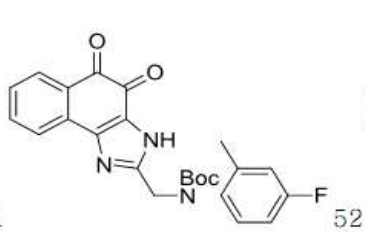
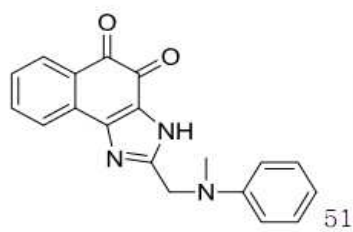


47

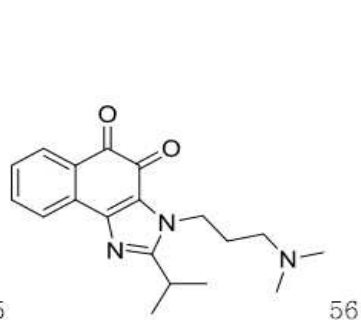
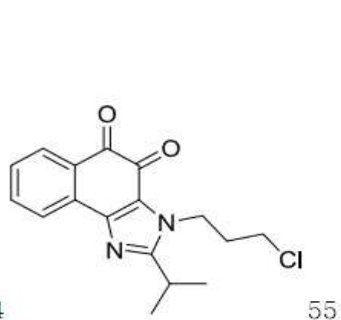
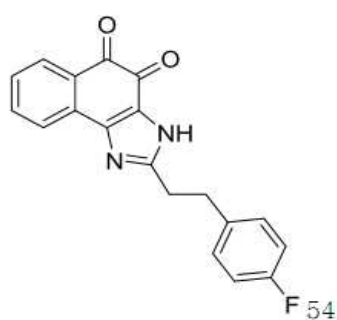
5



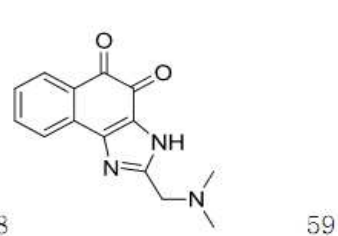
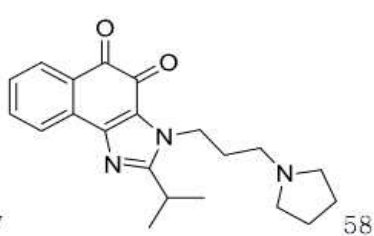
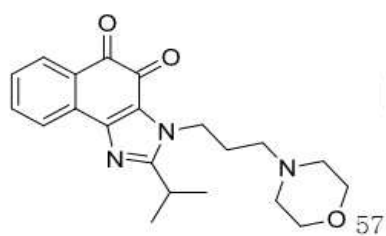
10



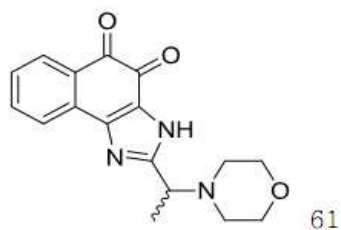
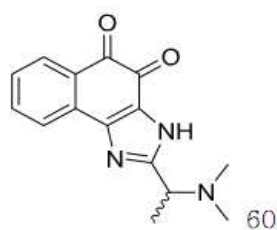
15



20



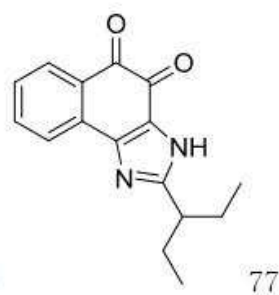
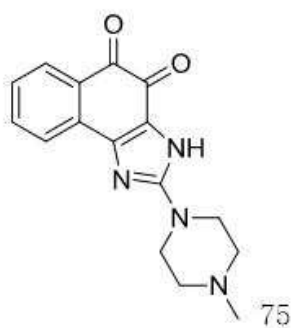
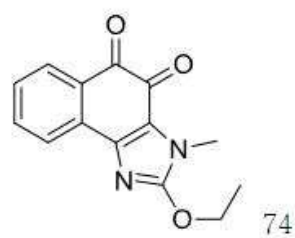
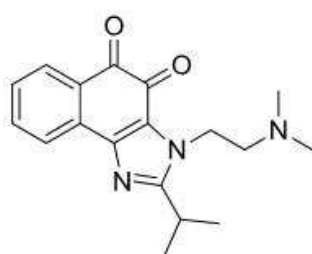
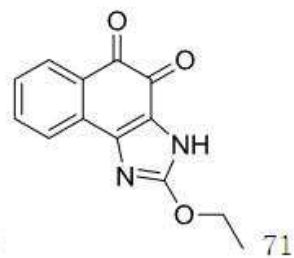
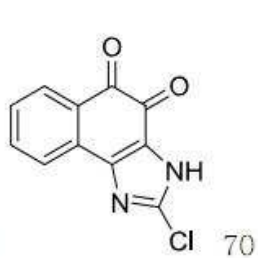
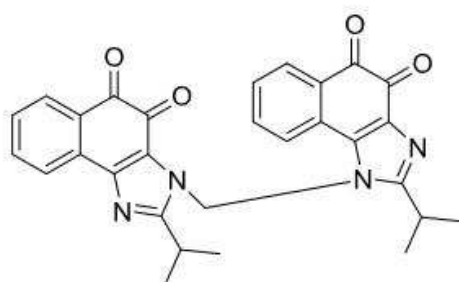
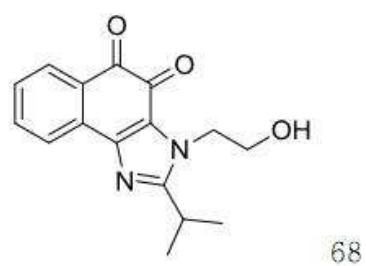
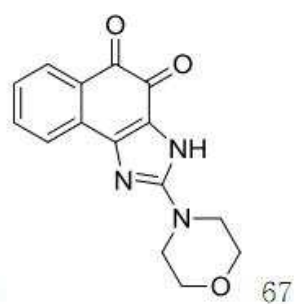
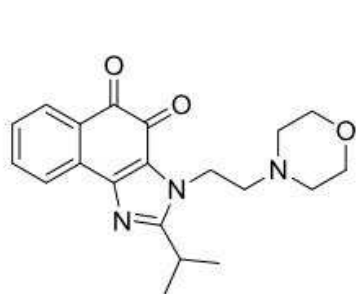
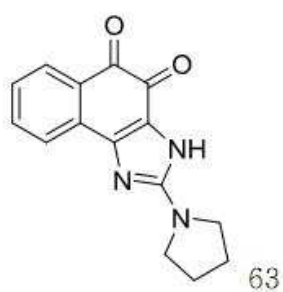
25

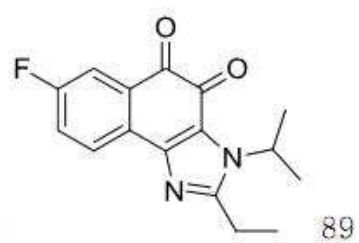
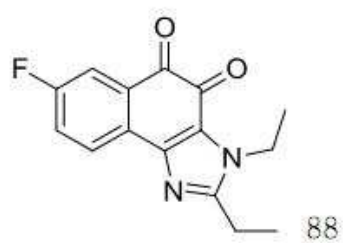
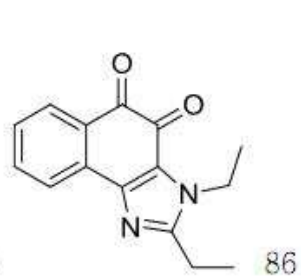
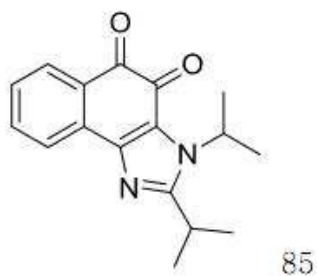
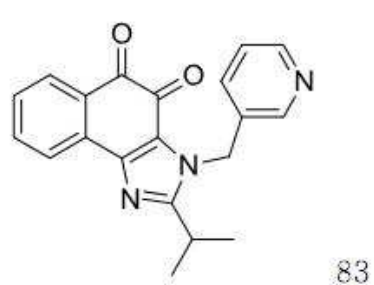
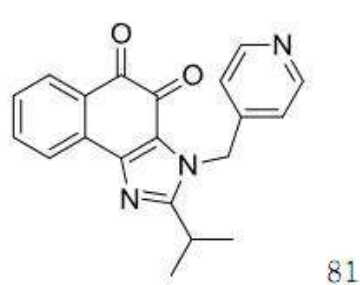
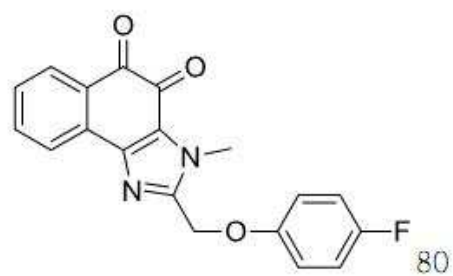
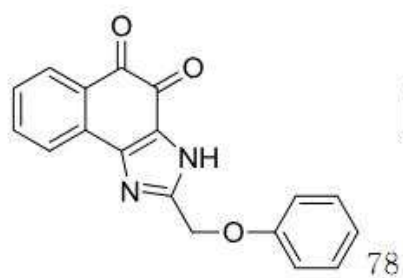


30

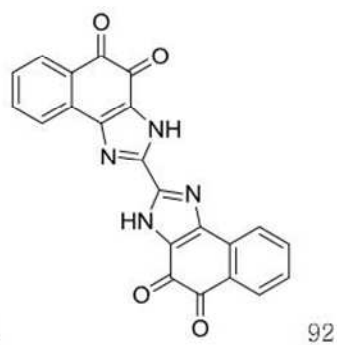
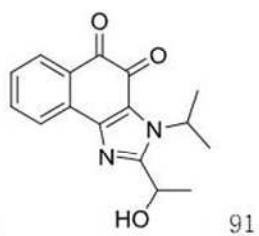
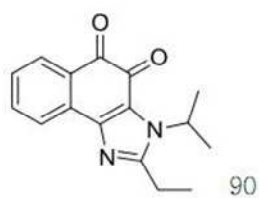
35

40

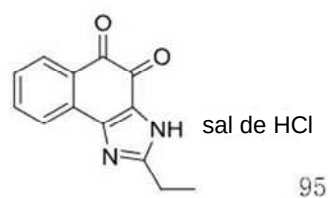
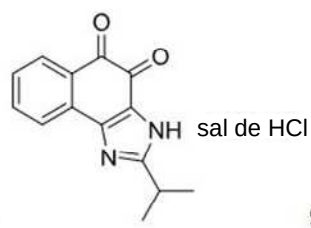
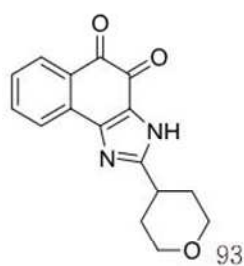




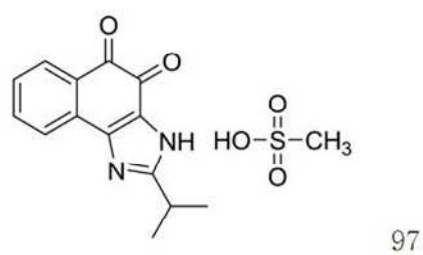
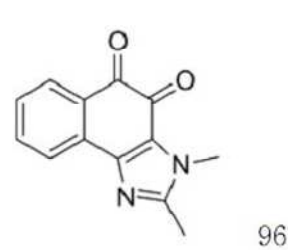
5



10



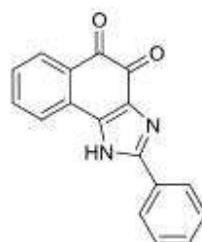
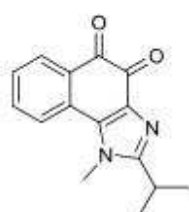
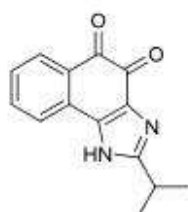
15



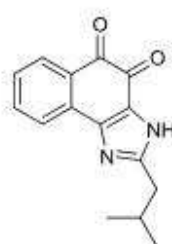
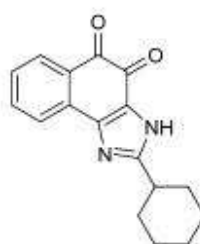
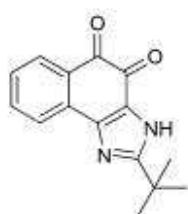
20

Más preferiblemente, el compuesto de fórmula y el compuesto de fórmula (4) pueden ser uno de los compuestos siguientes.

25

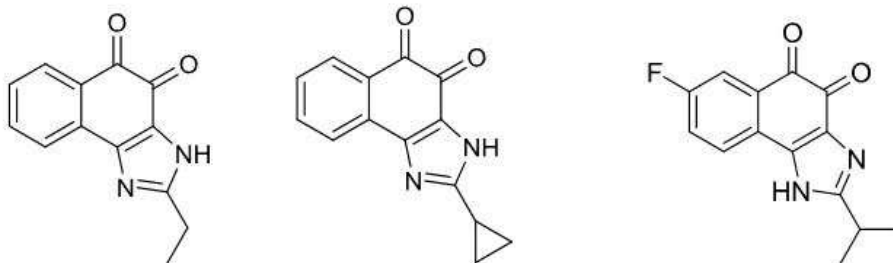


30

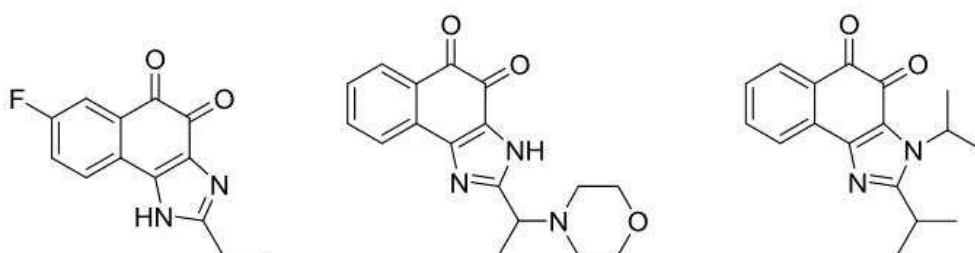


35

5



10



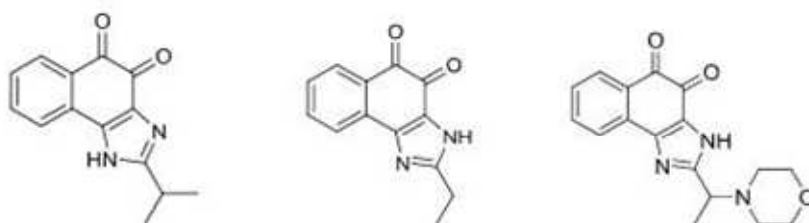
15



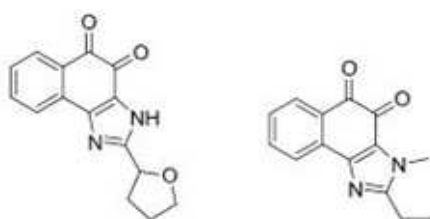
20

Más particularmente, el compuesto de fórmula y el compuesto de fórmula (4) pueden ser uno de los compuestos siguientes.

25



30



35

Además, la presente invención proporciona un método de preparación del compuesto de fórmula (1).

Aquellos con experiencia en la técnica ("una persona con experiencia en la técnica") pueden preparar compuestos basados en la estructura de la fórmula (1) de acuerdo con una variedad de métodos. Por lo tanto, la presente invención se destina a cubrir dichos métodos. Es decir, el compuesto de fórmula (1) se puede preparar mediante la combinación al

40

azar de una variedad de métodos de síntesis usados en la técnica anterior de la presente invención. Por lo tanto, el alcance de la presente invención no está limitado a esto.

En una modalidad, un método para preparar el compuesto de fórmula (1) puede incluir, dependiendo de su estructura:

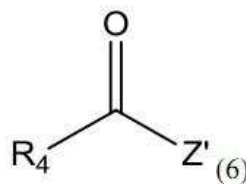
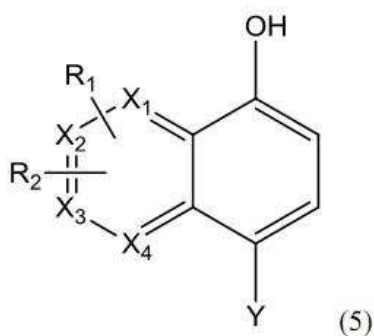
5 A) sintetizar un compuesto de fórmula (7) posterior al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5) posterior y un compuesto de fórmula (6) posterior bajo condiciones básicas;

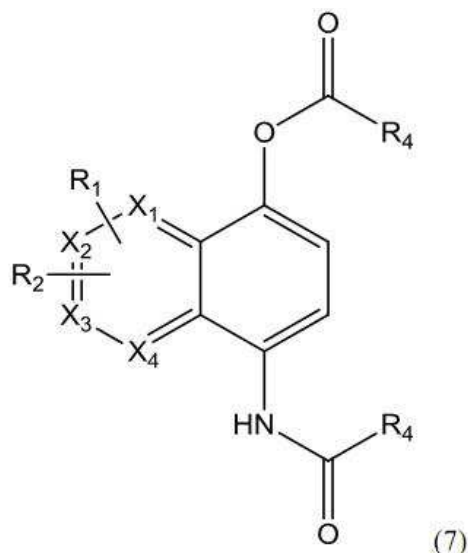
B) hacer reaccionar el compuesto generado en la síntesis de (A) y HNO_3 bajo condiciones ácidas para introducir $-\text{NO}_2$ en un compuesto de fórmula (7) posterior;

10 C) reducir $-\text{NO}_2$ a $-\text{NH}_2$ a través de la reducción del compuesto generado en la introducción de (B);

D) ciclicar el compuesto generado en la reducción de (C) en condiciones ácidas; y

15 E) generar un producto final a través de la oxidación selectiva después de la reacción selectivamente del compuesto generado en la ciclización (D) en condiciones básicas.





en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 , R_2 , y R_4 son iguales a lo definido en fórmula (1);

Z' es un halógeno o $R'COO^-$, donde R' es alquilo de C1-C9 sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, o arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, en donde el grupo sustituido es al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, un halógeno, alquilo de C1-C10, alqueno de C2-C10, alquino de C2-C10, alcoxi de C1-C10, alcoxycarbonilo de C1-C10, cicloalquilo de C3-C8, heterocicloalquilo de C3-C8, arilo de C4-C10, y heteroarilo de C5-C10; y

Y es $-NH_2$, $-NH_3Z$ o $-NO_2$, donde Z es un halógeno.

En $-NH_3Z$ definido antes, $-NH_2$ y HZ pueden tener un enlace covalente.

Las condiciones básicas de la presente invención se pueden formar usando trietilamina, diisopropilamina, o piridina, pero la presente invención no está limitada a esto.

Las condiciones ácidas de la presente invención se pueden formar usando ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, o anhídrido de ácido acético, pero la presente invención no está limitada a esto.

La reducción en la presente invención puede ser, por ejemplo, hidrogenación. La hidrogenación es un procedimiento en el que se hace reaccionar hidrógeno con un catalizador de metal tal como Pd/C o lo similar, que es ampliamente conocido en la técnica. Por lo tanto, su descripción detallada se omitirá.

En la presente invención, la expresión "ciclización" significa que un anillo se forma en el producto de reacción.

En la presente invención, la expresión "selectivamente" significa que una reacción correspondiente se puede incluir o no se puede incluir en algunos casos.

En particular, en la fórmula (5), X_1 y X_4 cada uno puede ser independientemente CH o N X_2 y X_3 puede ser CH.

En la presente invención, entre la introducción y la reducción, los procedimientos siguientes se pueden incluir además:

B-1) hidrolizar el éster del compuesto generado en la introducción (B); y

B-2) hacer reaccionar el compuesto generado en la hidrolización de éster (B-1) con R_3Z o R_6Z , donde R_3 y R_6 son iguales a lo definido en la fórmula (1) y Z es un halógeno.

La hidrólisis de éster es ampliamente conocida en la técnica. De esta manera, la descripción detallada de la misma se omitirá.

El método puede incluir además al menos un procedimiento seleccionado consecutivamente del grupo que consiste en:

F) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación (E) con HNO_3 en condiciones ácidas;

G) reducir NO_2 a $-NH_2$ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (F); y

H) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (G) con MZ'' , en donde M es hidrógeno o un metal bivalente y Z'' es un halógeno, en condiciones ácidas para generar un producto final.

La expresión "al menos un procedimiento secuencialmente seleccionado de" significa que el procedimiento (F), o (F) y (G), o (F), (G), y (H) puede ser seleccionado.

Además, la presente invención puede incluir:

F) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación (E) con HNO_3 en condiciones ácidas;

G) reducir $-NO_2$ a $-NH_2$ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (F); y

I) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción (G) con R_1Z'' o R_2Z'' , donde R_1 y R_2 cada uno es igual a lo definido en la reivindicación 1 y Z'' es un halógeno, para generar un producto final.

En otra modalidad, un procedimiento posterior puede incluir además:

F') hacer reaccionar el compuesto generado en la generación (E) con $(R_6)_2O$, R_3Z'' o R_6Z'' , donde R_3 y R_6 cada uno es igual a lo definido en la fórmula (1) y Z'' es un halógeno, para generar un producto final.

Además, un procedimiento posterior puede incluir además:

G') hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción (F') con R_8R_9NH para generar un producto final.

R_8 y R_9 cada uno puede ser independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C5, R_8 y R_9 pueden formar una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 o una estructura de anillo de heteroarilo de C4-C10 a través del acoplamiento, en donde un heteroátomo puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consta de N, O, y S.

En otra modalidad, un procedimiento posterior puede incluir además:

F'') introducir $-NO_2$ por la reacción del compuesto generado en la generación (E) con HNO_3 en condiciones ácidas para generar un producto final.

Además, un procedimiento posterior puede incluir además:

G'') reducir $-NO_2$ a $-NH_2$ a través de la hidrogenación del compuesto generado en la introducción (F'') para generar un producto final.

Además, un procedimiento posterior puede incluir además:

H'') hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción (G'') con cualquiera seleccionado del grupo que consiste en (i) a (iv) a continuación para generar un producto final,

5 i) MZ'' en condiciones ácidas, en donde M es hidrógeno o un metal bivalente y Z'' es un halógeno,

ii) R'_2COCl o $(R'_2)_2O$, donde R'_2 es igual a lo definido en la reivindicación 1, en condiciones básicas,

10 iii) paraformaldehído (paraformaldehído) o R_7COH (R_7 es alquilo de C1-C4) en presencia de $NaBH_3CH$ o $NaBH_4$, y

iv) R_3Z_2'' o R_6Z_2'' , donde R_3 y R_6 cada uno es igual a lo definido en reivindicación 1 y Z_2'' es un halógeno, después de la reacción con MZ_1'' en condiciones ácidas, donde M es hidrógeno o metal bivalente y, Z_1'' es un halógeno).

A este respecto, un procedimiento posterior puede incluir además:

15 I'') hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción (H'') con R_3Z'' o R_6Z'' , donde R_3 y R_6 cada uno es igual a lo definido en reivindicación 1 y Z'' es un halógeno, para generar un producto final.

En otra modalidad de la presente invención, el método de preparación del compuesto de fórmula (1) puede incluir:

20 A₁) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con una base y luego con $Z'Z$, donde Z' es $C_6H_5CH_2-$, $CH_3OC_6H_4CH_2-$ o $-CH_3-$ y Z es un halógeno;

B₁) hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción (A₁) con el compuesto de fórmula (6) y luego la reacción de HNO_3 en condiciones ácidas para introducir $-NO_2$;

25 C₁) reducir $-NO_2$ a $-NH_2$ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (B₁);

D₁) ciclizar el compuesto generado en la reducción (C₁) en condiciones ácidas; y

30 E₁) generar un producto final a través de la oxidación después de la hidrolización del compuesto generado en la ciclización (D₁), en donde los compuestos de fórmulas (5) y (6) son iguales a lo definido en reivindicación 1.

La base puede ser cualquier base ampliamente usada en la técnica, por ejemplo, una base fuerte, más particularmente $K^+ (CH_3)_3CO^-$ o K_2CO_3 .

35 Además, la presente invención además puede incluir un procedimiento posterior:

F₁) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación (E₁) con R_3Z'' o R_6Z'' , donde R_3 y R_6 cada uno es igual a lo definido en reivindicación 1 y Z'' es un halógeno, para generar un producto final.

40 En otra modalidad de la presente invención, el método de preparación del compuesto de fórmula (1) puede incluir:

A₂) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con Z'Z, donde Z' es C₆H₅CH₂-, CH₃OC₆H₄CH₂- o -CH₃- y Z es un halógeno;

B₂) reducir -NO₂ a -NH₂ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (A₂);

5 C₂) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción (B₂) con el compuesto de fórmula (6) en una condición básica y luego la reacción con HNO₃ en condiciones ácidas para introducir -NO₂;

D₂) reducir -NO₂ a -NH₂ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (C₂);

10 E₂) ciclizar el compuesto generado en la reducción (D₂) en condiciones ácidas;
y

F₂) generar un producto final a través de la oxidación después de la hidrogenación del compuesto generado en la ciclización (E₂), en donde los compuestos de fórmulas (5) y (6) son iguales a lo definido en reivindicación 10.

15 A este respecto, en el compuesto de fórmula (5), X₁ puede ser N, X₂, X₃, y X₄ puede ser CH, e Y puede ser NO₂.

El aislamiento de una mezcla después de terminar el reacción de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo a través de métodos de pos-procesamiento convencionales, por ejemplo, cromatografía en columna, recristalización, HPLC, o similar.

20 El método de preparación además puede incluir, entre la reducción (D₂) y la ciclización (E₂), un procedimiento posterior:

D₂-1) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción (D₂) con R₃Z o R₆Z, donde R₃ y R₆ son iguales a lo definido en la fórmula (1) y Z es un halógeno.

25 En otra modalidad de la presente invención, el método de preparación del compuesto de fórmula (1) puede incluir:

A₃) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con Z'Z, donde Z' es C₆H₅CH₂-, CH₃OC₆H₄CH₂- o -CH₃- y Z es un halógeno;

B₃) reducir -NO₂ a -NH₂ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (A₃);

30 C₃) introducir -NO₂ por la reacción del compuesto generado en la reducción (B₃) con HNO₃ en condiciones ácidas y luego la reducción de -NO₂ a -NH₂;

D₃) hacer reaccionar el compuesto generado en la introducción (C₃) con R₄COOH, (R₄)₂O, carbonildiimidazol (CDI), (CH₂)_{n'} (COOH)₂ o (R₄)₄C, donde R₄ es igual a lo definido en reivindicación 1 y n' es un entero de 0 o más;

35 E₃) ciclizar el compuesto generado en la reacción (D₃) selectivamente en condiciones ácidas y reaccionando selectivamente con R₁₀R₁₁NH, y luego la reducción; y

F₃) generar un producto final mediante la oxidación del compuesto generado en la ciclización (E₃).

El compuesto de fórmula (5) es igual a lo definido en la reivindicación 10, y

40 R₁₀ y R₁₁ cada uno puede ser independientemente hidrógeno, un halógeno, alquilo de C1-C5 sustituido o no sustituido, o R₈ y R₉ pueden formar una estructura de anillo de

heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento, o una estructura de anillo de heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, donde el heteroátomo puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consta de N, O, y S, y un grupo sustituido puede ser metilo, etilo o propilo.

5 La reducción puede ser, por ejemplo, hidrogenación.

La expresión "selectivamente" significa que el rendimiento o no de una reacción correspondiente depende de un tipo de compuesto sintetizado.

Por ejemplo, la presente invención puede incluir además un procedimiento a continuación:

10 G₃) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación (F₃) con CF₃COOH (ácido trifluoroacético; TFA) o un alquilo de C1-C4 para generar un producto final.

Además, la presente invención puede incluir un procedimiento posterior:

C₃') hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (B₃) con HNO₃ en condiciones ácidas para introducir -NO₂;

15 D₃') hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción (C₃') con R₄COOZ₁, (R₄)₂O, o (R₄)₄C, donde R₄ es igual a lo definido en reivindicación 1 y Z₁ es hidrógeno o un halógeno;

E₃') reducir el compuesto generado en la reacción (D₃') y luego la ciclización en condiciones ácidas; y

20 F₃') generar un producto final mediante la oxidación del compuesto generado en la reducción (E₃').

Además, la presente invención además puede incluir un procedimiento posterior:

25 G₃') hacer reaccionar el compuesto generado en la generación (F₃) o (F₃') con R₃Z₂o R₆Z₂, donde R₃ y R₆ son iguales a lo definido fórmula (1) y Z₂ es un halógeno, para generar un producto final.

Mientras tanto, el método de preparación del compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención comprende:

30 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) abajo y H₂NCH₂CH₂NH₂ en un solvente prótico para ciclar el mismo; y

b) la generación de un producto final mediante la oxidación del compuesto generado en la reacción de (a).

En particular, en la reacción (a), H₂NCH₂CH₂NH₂ puede reaccionar en un solvente prótico y el solvente prótico puede ser, por ejemplo, etanol o ácido acético.

35 La presente invención se describirá en más detalle a través de ejemplos y ejemplos experimentales a continuación.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención de síndromes metabólicos, incluyendo (a) una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 y/o
40 una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, tautómero, enantiómero, y/o su

diastereómero farmacéuticamente aceptable; y (b) un portador, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

La expresión "composición farmacéutica" significa una mezcla del compuesto de acuerdo con la presente invención e ingredientes químicos tales como un diluyente, un soporte, y lo similar. Una composición farmacéutica ayuda en la administración de un compuesto a los organismos. En cuanto a los métodos para administrar un compuesto, existe la administración oral, inyección, aerosol, parenteral, y local, pero la presente invención no se limita a esto. Una composición farmacéutica que puede obtenerse por reacción con compuestos ácidos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, o lo similar.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad terapéuticamente efectiva de ingrediente activo en un compuesto administrado para aliviar o reducir un síntoma o más de un trastorno objetivo o para retrasar el inicio de marcadores clínicos o síntomas de enfermedades que requieren la prevención. Por lo tanto, "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que tiene (1) efectos de retardar la progresión de una enfermedad, (2) efectos de detener parcialmente la progresión de una enfermedad, y/o (3) efectos para aliviar parcialmente (preferiblemente, eliminar) un síntoma o más relacionado con una enfermedad. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada empíricamente mediante la prueba de un compuesto *in vivo* y *in vitro* sistemas de modelo públicamente conocidos para una enfermedad que requiere de tratamiento.

La expresión "portador" se define como un compuesto que ayuda en la aplicación de un compuesto a células o tejidos. Por ejemplo, sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un portador convencional que facilita la adición de una variedad de compuestos orgánicos a células o tejidos de organismos.

La expresión "diluyente" se define como un compuesto que estabiliza la actividad biológica de un compuesto objetivo y se diluye en agua incluyendo el compuesto. En la técnica, una solución reguladora de pH que incluye una sal disuelta se utiliza como un diluyente. Conforme una solución reguladora de pH utilizada convencionalmente, existe una solución regulada de pH con fosfato que imita una concentración de sal del cuerpo humano. Ya que una sal de regulador de pH puede controlar el pH de una solución a baja concentración, un diluyente regulador de pH tiene poco efecto sobre la actividad biológica de un compuesto.

Los compuestos usados en la presente invención se pueden administrar solos o como una composición farmacéutica que incluye otros ingredientes activos, o portadores o vehículos adecuados. En este sentido, las tecnologías relacionadas con las formulaciones y métodos de administración de los compuestos se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18^a edición, 1990.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede ser preparada por métodos conocidos públicamente usando mezclado convencional, disolución, granulación, conservación, pulverización, emulsiónamiento, encapsulación, atrapamiento, secado por congelamiento, o lo similar.

Por lo tanto, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede preparar por un método convencional utilizando al menos un portador terapéuticamente aceptable que incluye vehículos o aditivos que ayudan a preparar un compuesto activo en una formulación farmacéuticamente aceptable. Una formulación adecuada se determina de acuerdo con una manera de administración seleccionada. La tecnología conocida públicamente y cualquiera de los portadores y vehículos se pueden usar adecuadamente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences. El compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención puede formularse en una formulación inyectable, una formulación oral, o lo similar.

Para la formulación inyectable, los ingredientes de acuerdo con la presente invención se pueden formular en un líquido, preferiblemente un regulador de pH terapéuticamente adecuado tal como la solución de Hank, solución de Ringer, o una solución salina. Para la administración de penetración mucosal, un agente no penetrante adecuado para una barrera penetrada se utiliza en una formulación. Dichos agentes no penetrantes son conocidos públicamente en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente al combinar los portadores terapéuticamente aceptables conocidos públicamente en la técnica con los compuestos activos. Dichos portadores ayudan a los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden formularse en tabletas, fármacos, polvos, gránulos, productos de confitería, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, y lo similar, preferiblemente cápsulas, tablas, píldoras, polvos, y gránulos, más particularmente cápsulas. Las tabletas y píldoras se preparan preferiblemente en el recubrimiento entérico. La preparación del fármaco para la administración oral puede realizarse al mezclar un compuesto o más de acuerdo con la presente invención con un vehículo o más. En algunos casos, las tabletas o núcleos de confección pueden ser obtenidas mediante la pulverización de una mezcla de producto de reacción y el tratamiento de una mezcla de gránulos después de añadir selectivamente un aditivo adecuado. Como vehículos adecuados, existen rellenos tales como lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o un material basado en celulosa tal como polivinilpirrolidona (PVP). Según sea necesario, un agente desintegrante tal como polivinil pirrolidona entrelazada, agar, o ácido algínico o sus sales tal como sodio del ácido algínico, un lubricante tal como estearato de magnesio, o un portador tal como un aglutinante se puede añadir a esto.

Los ejemplos de preparaciones farmacéuticas utilizadas para la administración oral incluyen una cápsula sellada uniforme preparada a partir de gelatina y un plastificante tal como glicol o sorbitol, y una cápsula de cubierta dura preparada a partir de gelatina. La cápsula de cubierta dura se prepara a partir de una mezcla de un relleno tal como lactosa, un aglutinante tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y puede incluir ingredientes activos. En una cápsula blanda, los compuestos activos pueden disolverse o dispersarse en soluciones adecuadas, tales como ácidos grasos, parafina líquida o

polietilenglicol líquido. Además, un estabilizador puede ser incluido en el mismo. Todas las preparaciones para administración oral deben tener un contenido adecuado para dicha administración.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, *por ejemplo*, mediante inyección de bolo o infusión continua. Una formulación para inyección puede ser proporcionada en un tipo de cantidad unitaria utilizando, por ejemplo, una ampolla que incluye un conservante o un contenedor de múltiples dosis. Una composición puede ser un aceite o suspensión de tipo vehículo líquida, una solución o una emulsión, y puede incluir ingredientes tales como una suspensión, un estabilizador y/o un dispersante para una formulación.

Además, los ingredientes activos pueden ser polvos para la aplicación de un vehículo adecuado tal como agua como un material no pirógeno esterilizado como el agua antes de la aplicación.

Los compuestos, por ejemplo, se pueden formular en composiciones para administración rectal tal como supositorios o agentes de enema de retención que incluyendo sustratos de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Una composición farmacéutica adecuada para la presente invención incluye una composición que contiene ingredientes activos en cantidades efectivas para llevar a cabo su objetivo previsto. Más particularmente, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad efectiva para la conservación de un sujeto tratado o prevención, reducción, o alivio de síntomas de la enfermedad. La cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada por una persona con experiencia en la técnica.

Cuando se formula en una cantidad unitaria, el compuesto de fórmula (1) como un ingrediente activo se incluye preferiblemente en una cantidad unitaria de aproximadamente 0.1 a 1000 mg. Una cantidad de administración del compuesto de fórmula (1) se determina de acuerdo con la prescripción por un médico teniendo en cuenta el peso y la edad de un paciente, y características y severidad de una enfermedad. Sin embargo, una cantidad de administración general requerida para el tratamiento de adultos es de aproximadamente 1 a 1000 mg por día dependiendo de una frecuencia e intensidad de administración. En los adultos, una cantidad de administración total intramuscularmente o intravenosamente administrada por día es de aproximadamente 1 a 500 mg y algunos pacientes se administran preferiblemente con una cantidad mayor.

Las enfermedades metabólicas de acuerdo con la presente invención pueden ser la obesidad, síndrome de hígado graso, arteriosclerosis, apoplejía, infarto de miocardio, trastornos cardiovasculares, enfermedades isquémicas del corazón, diabetes, hiperlipidemia, hipertensión, retinitis o insuficiencia renal, enfermedad de Huntington, o inflamación, particularmente síndrome de hígado graso, diabetes, o enfermedad de Huntington, pero la presente invención no está limitada a esto.

Además, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de síndromes metabólicos usando una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente

aceptable, hidrato, solvato, tautómero, enantiómero, o su diastereómero farmacéuticamente aceptable. La expresión "tratar" significa que la progresión de una enfermedad se detiene o retrasa cuando se aplica a un sujeto que tiene síntomas de la enfermedad y la expresión "prevenir" significa que el inicio de una enfermedad se detiene o retrasa mediante la aplicación a un sujeto que tiene alto riesgo de inicio de enfermedad aunque síntomas de la enfermedad aún no se exhiben.

Efectos ventajosos

Como se describió anteriormente, un derivado de 1,2-naftoquinona novedoso de acuerdo con la presente invención causa mejora del sistema a través de la biosíntesis mitocondrial debido a la activación mitocondrial y el cambio en la fibra muscular motora relacionada con la resistencia mediante la inducción de cambios genéticos típicos de la restricción calórica a largo plazo y ejercerá dicha activación de AMPK como un mecanismo de consumo de energía de acuerdo con el cambio de ambiente de energía en las células, la expresión de PGC1 α que activa el metabolismo energético de la mitocondria, y lo similar a través del aumento en la relación de NAD(P)⁺/NAD(P)H a través de la actividad *in vivo* con el fin de exhibir los efectos de imitación de ejercicio. Por lo tanto, un fármaco que utiliza el derivado de 1,2-naftoquinona novedoso como un ingrediente efectivo se puede utilizar de manera útil para tratar o prevenir síndromes metabólicos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los anteriores y otros objetivos, características y otras ventajas de la presente invención se entenderán más claramente a partir de la siguiente descripción detallada tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso, cambios de peso, y cantidades de ingesta en ratones obesos (ob/ob) administrados de un compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 y un control en el ejemplo experimental 3-1;

la figura 2 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso, cambios de peso, y cantidades de ingesta en ratones obesos (ob/ob) administrados de un compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 y un control en el ejemplo experimental 3-2;

la figura 3 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso, cambios de peso, y cantidades de ingesta en ratones obesos (ob/ob) administrados de un compuesto de acuerdo con el ejemplo 3, un compuesto de acuerdo con el ejemplo 13, y un control en el ejemplo experimental 3-3;

la figura 4 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso, cambios de peso, y cantidades de ingesta en ratones obesos (ob/ob) administrados de un compuesto de acuerdo con el ejemplo 4, un compuesto de acuerdo con el ejemplo 5, y un control en el ejemplo experimental 3-4;

la figura 5 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso, cambios de peso, y cantidades de ingesta en ratones obesos (ob/ob) administrados de un

compuesto de acuerdo con el ejemplo 5, un compuesto de acuerdo con el ejemplo 6, y un control en el ejemplo experimental 3-5;

la figura 6 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso, cambios de peso, y cantidades de ingesta en ratones obesos (ob/ob) administrados de un compuesto de acuerdo con el ejemplo 8, un compuesto de acuerdo con el ejemplo 9, un compuesto de acuerdo con el ejemplo 12, y un control en el ejemplo experimental 3-6;

la figura 7 ilustra gráficos que representan relaciones de incremento de peso, cambios de peso, y cantidades de ingesta en ratones diabéticos (db/db) administrados de un compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 y un control en el ejemplo experimental 4;

la figura 8 ilustra gráficas que representan los niveles de azúcar en sangre en ratones diabéticos (db/db) administrados de un compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 y un control en el ejemplo experimental 4;

la figura 9 ilustra gráficas que representan los niveles de glucosa y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en ratones en ayunas administrados con un compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 y un control en el ejemplo experimental 5;

la figura 10 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso (%), cambios de peso (g), y cantidades de ingesta (g) en los ratones obesos (ob/ob) administrados de compuestos de acuerdo con los ejemplos 17, 18, 22 y 23 y un control en el ejemplo experimental 3-7;

la figura 11 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso (%), cambios de peso (g), y cantidades de ingesta (g) en los ratones obesos (ob/ob) administrados de un compuesto de acuerdo con el ejemplo 26, un compuesto de acuerdo con el ejemplo 5, y un control en el ejemplo experimental 3-8;

la figura 12 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso (%), cambios de peso (g), y cantidades de ingesta (g) en los ratones obesos (ob/ob) administrados de un compuesto de acuerdo con el ejemplo 30 y un control en el ejemplo experimental 3-9;

la figura 13 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso (%), cambios de peso (g), y cantidades de ingesta (g) en los ratones obesos (ob/ob) administrados de compuestos de acuerdo con los ejemplos 1 y 35 y un control en el ejemplo experimental 3-10;

la figura 14 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso (%), cambios de peso (g), y cantidades de ingesta (g) en los ratones obesos (ob/ob) administrados de compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 38, y 96 y un control en el ejemplo experimental 3-11;

la figura 15 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso (%), cambios de peso (g), y cantidades de ingesta (g) en los ratones obesos (ob/ob) administrados de compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 33, y 35 y un control en el ejemplo experimental 3-12; y

la figura 16 ilustra gráficas que representan relaciones de incremento de peso (%), cambios de peso (g), y cantidades de ingesta (g) en los ratones obesos (ob/ob)

administrados de compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 41 y 45 y un control en el ejemplo experimental 3-13 .

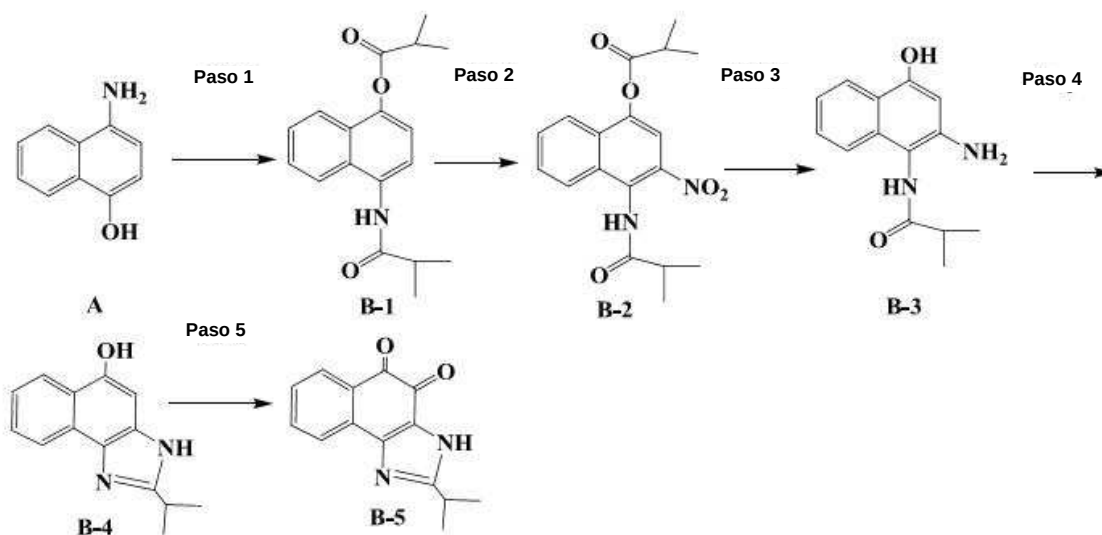
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Ahora, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan sólo para ilustración de la presente invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance y esencia de la presente invención.. En los ejemplos siguientes, los métodos para preparar intermedios para preparar compuestos finales y métodos de preparación de compuestos finales utilizando los intermedios se describirán.

Aquí, toda la temperatura está en grados Celsius, a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

Síntesis del compuesto 1: 2-isopropil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona



1) Paso 1

Se añadió piridina (5 ml) al compuesto A (clorhidrato de 4-amino-1-naftol, 500 mg, 2.55 mmol) y después se enfrió en un baño de hielo. Posteriormente, se añadió anhídrido isobutírico (1.7 ml, 10.2 mmol) gota a gota a esto. El producto de reacción se agitó durante 2.5 horas a la misma temperatura. El producto de reacción se templó con metanol y después se evaporó al vacío para eliminar algo de piridina. El pH se ajustó a aproximadamente pH 6.5 usando una solución acuosa de HCl 1N después de la adición de EA y agua destilada a esto y luego una capa orgánica se lavó varias veces para eliminar un resto de piridina. La capa orgánica se secó y se filtró usando Na₂SO₄ y luego se evaporó con vacío. Un producto de reacción concentrado se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto B-1 (686 mg, 90%).

2) Paso 2

Se añadió el compuesto B-1 (300 mg, 1.00 mmol) a anhídrido acético (3 ml) y luego ácido nítrico fumante (0.20 ml, 2.00 mmol) se añadió gota a gota a esto a 0°C. El producto de reacción se agitó durante 1 hora y después se filtró. En este sentido, un sólido filtrado es el compuesto B-2 y el compuesto se lavó varias veces con hexano, obteniendo de este modo el compuesto B-2 (217 mg, 63%).

^1H RMN (300 MHz, Acetona- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 6H)

3) Paso 3

El compuesto B-2 (500 mg, 1.45 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y después Pd/C (50 mg) e hidrazina (0.29 ml, 5.81 mmol) se añadió secuencialmente a esto. El producto de reacción se hace reaccionar durante 1 hora a 70°C. El producto de reacción se enfrió y se filtró sobre Celite a temperatura ambiente para eliminar Pd/C. El filtrado se evaporó en vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto B-3 (232 mg, 51%).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H)

LC-EM m/z 245.1 (M+1)

4) Paso 4

Se añadió ácido acético (15 ml) al compuesto B-3 (700 mg, 2.86 mmol), seguido de reflujo con agitación durante tres horas. El ácido acético se eliminó mediante evaporación al vacío y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto B-4 (575 mg, 89%).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 6H)

LC-EM m/z 227.0 (M+1)

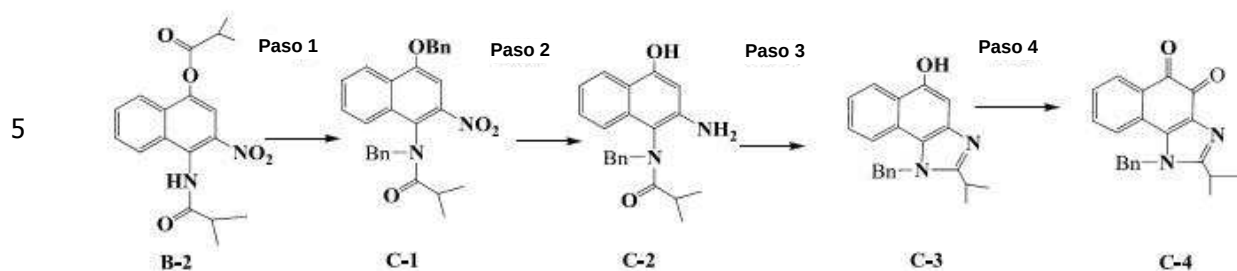
5) Paso 5

Se disolvió el compuesto B-4 (50 mg, 0.22 mmol) en DMF (2.5 ml) y luego IBX (159 mg, 0.26 mmol) se añadió a esto. El producto de reacción se hizo reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de agregar EA a esto, una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se purificó usando cromatografía en columna, obteniendo de este modo el compuesto B-5 (47 mg, 89%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (N-H, s, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 6H)

EJEMPLO 2

Síntesis del compuesto 2: 1-bencil-2-isopropil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona



1) Paso 1

Acetona (8 ml) se añadió a B-2 (429 mg, 1.56 mmol), y luego K_2CO_3 (538 mg, 3.9 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, BnCl (0.45 ml, 3.9 mmol) se añadió gota a gota a esto y reaccionó durante 18 horas a temperatura ambiente. EA y agua destilada se añadieron al producto de reacción para la extracción y luego una capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , filtró, y se evaporó con vacío. Un producto crudo se recrystalizó usando éter/hexano y después se filtró, obteniendo de este modo el compuesto C-1 (332 mg, 47%).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67-7.44 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.20-7.00 (m, 5H), 5.33-5.23 (m, 3H), 4.64 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)

2) Paso 2

Se disolvió C-1 (200 mg, 0.44 mmol) en EtOH (3 ml), y después Pd/C (20 mg) e hidrazina (0.12 ml, 2.2 mmol) se añadieron secuencialmente a esto, seguido de reflujo con agitación durante una hora a $70^\circ C$. El producto de reacción se enfrió y se filtró sobre Celite a temperatura ambiente para eliminar Pd/C. El filtrado se evaporó en vacío y se purificó de vacío a través de cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto C-2 (122 mg, 83%).

3) Paso 3

Se añadió ácido acético (15 ml) al compuesto C-2 (500 mg, 1.49 mmol), seguido de reflujo con agitación durante 3.5 horas. El ácido acético se eliminó mediante evaporación al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto C-3 (298 mg, 63%).

4) Paso 4

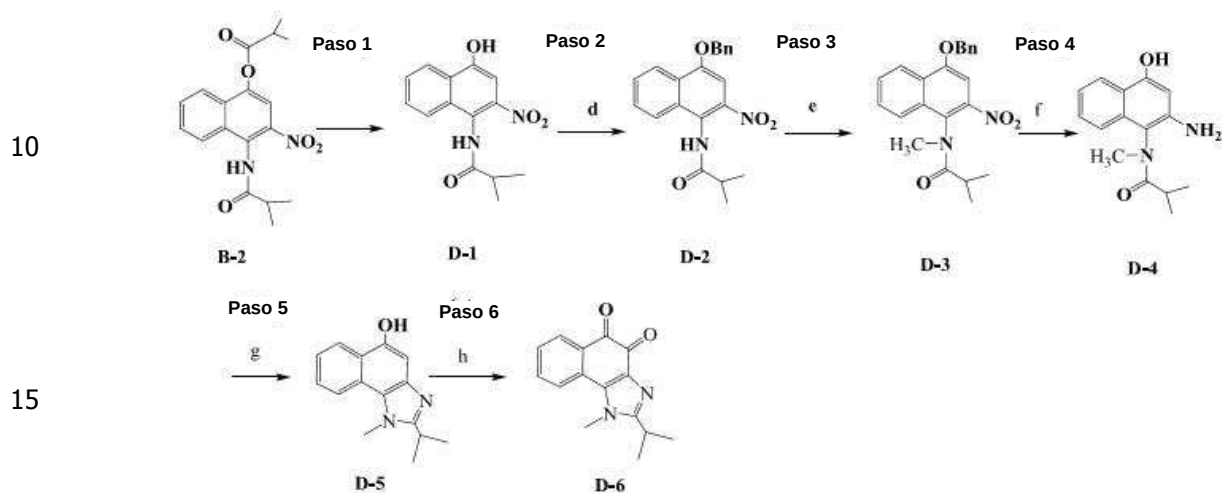
Se disolvió el compuesto C-3 (50 mg, 0.16 mmol) en DMF (2.5 ml), y luego IBX (113 mg, 0.19 mmol) se añadió a esto. El producto de reacción se hizo reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de agregar EA a esto, una capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre $MgSO_4$ y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se purificó usando cromatografía en columna, obteniendo de este modo el compuesto C-4 (41 mg, 81%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.04-2.96 (m, 1H), 1.38 (d, J = 8.0 Hz, 6H)

5

EJEMPLO 3

Síntesis del compuesto 3: 2-isopropil-1-metil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona



20

1) Paso 1

Se disolvió B-2 (600 mg, 1.74 mmol) en metanol (8 ml) y luego NaOMe (94 mg, 1.74 mmol) se añadió a esto, seguido de agitación durante una hora a temperatura ambiente. El producto de reacción se neutralizó usando una solución acuosa de HCl 1M y después se extrajo usando EA. La capa orgánica se secó, se filtró, y se evaporó con vacío usando Na_2SO_4 , y luego se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto D-1 (429 mg, 90%).

2) Paso 2

Acetona (8 ml) se añadió a D-1 (429 mg, 1.56 mmol), y luego K_2CO_3 (538 mg, 3.9 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, BnCl (0.18 ml, 1.56 mmol) se añadió gota a gota a esto y se hizo reaccionar durante 12 horas a temperatura ambiente. EA y agua destilada se añadieron al producto de reacción para la extracción y luego una capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío. Un producto crudo se recrystalizó usando éter/hexano y después se filtró, obteniendo de este modo el compuesto D-2 (380 mg, 67%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, N-H, 1H), 8.31 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.59-7.37 (m, 6H), 5.41 (s, 2H), 2.79-2.75 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H);

3) Paso 3

Se disolvió D-2 (380 mg, 1.04 mmol) en DMF (5 ml) y luego NaH (63 mg, 1.56 mmol) se añadió a esto a 0°C. CH_3I (0.10 ml, 1.56 mmol) se añadió gota a gota a esto ,

seguido por agitación durante dos horas. EA y agua destilada se añadieron a esto para la extracción y luego la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío. Un producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto D-3 (334 mg, 85%).

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.47-8.44 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.57-7.42 (m, 6H), 5.34 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.16-2.12 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H),

4) Paso 4

10 D-3 (500 mg, 1.45 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml), y después Pd/C (50 mg) e hidrazina (0.29 ml, 5.81 mmol) se añadió secuencialmente a esto a 70°C , seguido de reflujo con agitación por una hora. El producto de reacción se enfrió y se filtró sobre Celite a temperatura ambiente para eliminar Pd/C. El filtrado se evaporó en vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto D-4 (232
15 mg, 51%).

5) Paso 5

Se añadió ácido acético (15 ml) al compuesto D-4 (700 mg, 2.86 mmol), seguido de reflujo con agitación durante tres horas. El ácido acético se eliminó mediante
20 evaporación en vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto D-5 (575 mg, 89%).

6) Paso 6

DMF (2.5 ml) se añadió al compuesto D-5 (50 mg, 0.22 mmol) y se disolvió, y luego IBX (159 mg, 0.26 mmol) se añadió a esto. El producto de reacción se hizo reaccionar
25 durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de agregar EA a esto, una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se purificó usando cromatografía en columna, obteniendo de este modo el compuesto D-6 (47 mg, 89%).

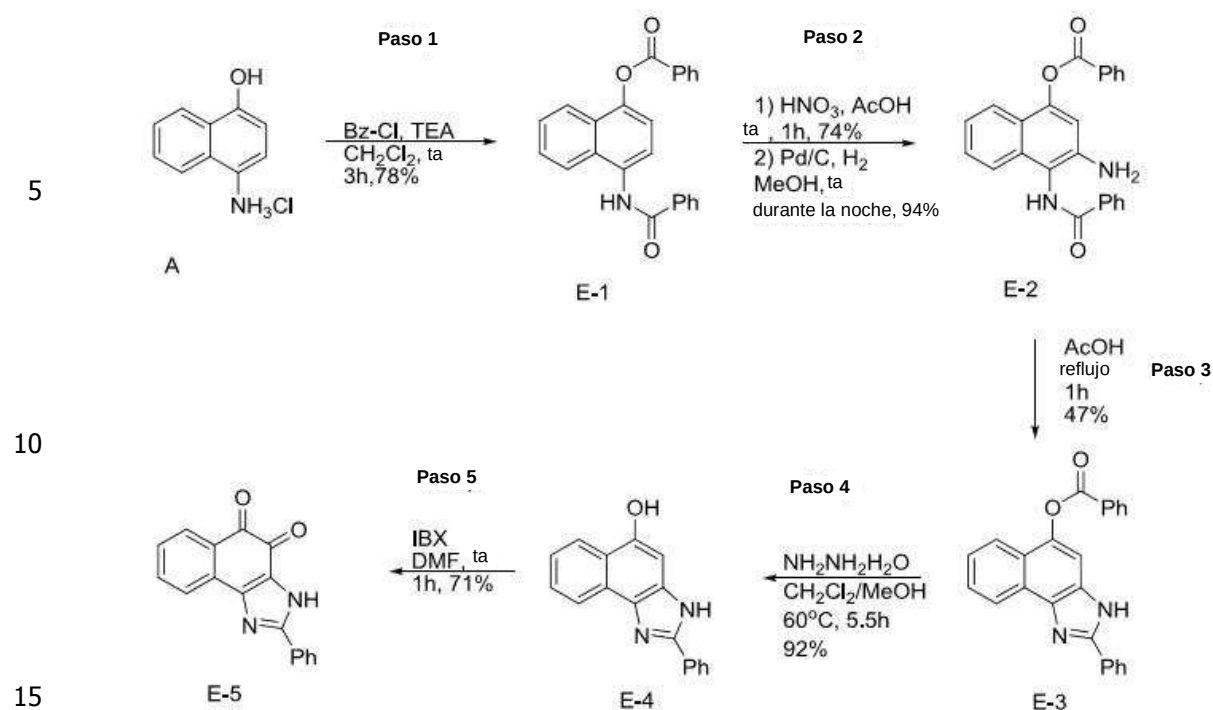
30 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H);

EJEMPLO 4

Síntesis del compuesto 4: 2-fenil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

35

40



Paso 1

Un clorhidrato de (4-amino-1-naftol, 2.0 g, 10.22 mmol) se disolvió en MC (40 ml) y después se colocó en un baño de hielo. A la solución, trietilamina (7.2 ml, 51.11 mmol) y cloruro de benzoilo (1.8 ml, 15.33 mmol) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de una hora, el cloruro de benzoilo (0.8 ml, 7.16 mmol) se añadió adicionalmente a esto, seguido de agitación durante dos horas adicionales. Después de agregar MC y agua destilada a esto, una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó con vacío y luego se recrystalizó.

E-1: rendimiento del 78%

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): 8.35-8.33 (m, 2H), 8.21 (brs, 1H), 8.04-7.93 (m, 5H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 7H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)

2) Paso 2

Se añadió E-1 (3.86 g, 10.51 mmol) a ácido acético (21 ml), y después ácido nítrico al 90% (1 ml, 15.76 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió agua destilada a la solución de reacción, seguido de agitación en un baño de hielo durante un tiempo. Un producto cristalino se filtró y después se lavó con agua destilada. Un filtrado se extrajo usando MC y se secó sobre Na_2SO_4 , y luego se filtró. El filtrado se evaporó con vacío y luego se recrystalizó. Un producto de reacción se secó con los sólidos filtrados previamente.

Rendimiento del 74%

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 9.83 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 2H), 8.17-8.04 (m, 4H), 7.77-7.56 (m, 9H)

Un compuesto nitro del producto de reacción (3.1 g, 7.52 mmol) se disolvió en metanol (75 ml), y después Pd/C (1.6 g, 0.75 mmol) se añadió a esto, seguido de la unión de un globo lleno de hidrógeno. La agitación se realizó durante una hora a temperatura ambiente y después la filtración se realizó a través de Celite. El filtrado se evaporó con vacío y luego se

5 recristalizó.

E-2: rendimiento del 94%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.31-8.26 (m, 2H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.59-7.46 (m, 6H), 7.44-7.39 (m, 2H)

10 3) Paso 3

Se añadió E-2 (2.67 g, 6.98 mmol) a ácido acético (90 ml) y después se calentó a reflujo. Después de una hora, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego MC y NaHCO₃ saturado acuoso se añadieron a esto para ajustar el pH a 4 a 5. Después de la extracción usando MC y luego del secado sobre Na₂SO₄, el producto de

15 reacción se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se purificó a través de cromatografía en columna y recristalización.

E-3: rendimiento del 47%

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.45-8.42 (m, 2H), 7.84 (brs, 2H), 7.76 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (brs, 2H), 7.35 (brs, 5H)

20

4) Paso 4

Se disolvió E-3 (0.97 g, 2.66 mmol) en MC (27 ml) y metanol (26 ml), y después hidrato de hidrazina (50~60%, 0.65 ml, 10.38 mmol) se añadió a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de una hora, el producto de reacción se calentó a

25 60°C. Después de aproximadamente tres horas, hidrato de hidrazina adicional (0.4 ml, 6.65 mmol) se añadió, seguido por agitación. Después de dos horas, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego THF y DOWEX MAC-3 se añadieron a esto. Después de filtrar una solución resultante, un filtrado se evaporó en vacío. Se añadió agua destilada a un sólido restante y se filtró. Un sólido filtrado se lavó con agua destilada y después se secó.

30 E-4: rendimiento del 92%

¹H RMN (300 MHz, MeOH-d⁴): 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.61-7.42 (m, 5H), 7.07 (s, 1H)

5) Paso 5

35 Se disolvió E-4 (640 mg, 2.46 mmol) en DMF (24.8 ml) y luego IBX (1.84 g, 2.95 mmol) se añadió a esto en un baño de hielo. La agitación se realizó durante una hora a temperatura ambiente. MC y agua destilada se añadieron a esto y luego una capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se purificó a través de cromatografía en

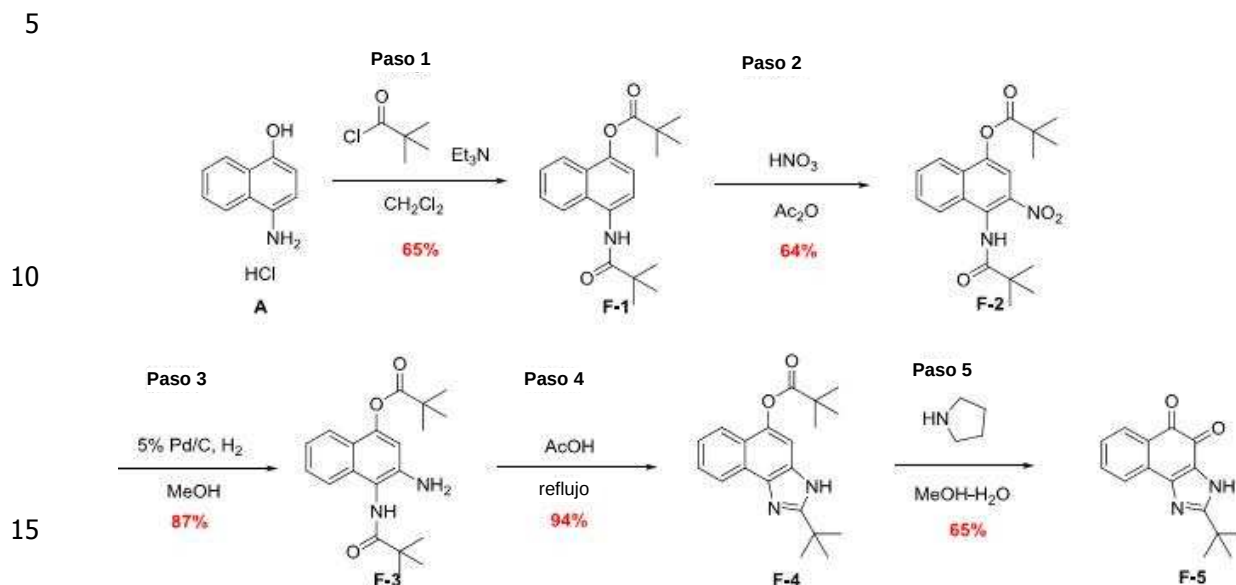
40 columna y recristalización.

E-5: rendimiento del 71%

¹H RMN (300 MHz, acetona-d⁶): 8.30-8.27 (m, 2H), 8.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 3H), 7.51 (t, J = 7.3 Hz, 1H)

EJEMPLO 5

Síntesis del compuesto 5: 2-terc-butil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona



1) Paso 1

Un clorhidrato de (4-amino-1-naftol, 3 g, 15.33 mmol) se disolvió en MC (60 ml) y después se colocó en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (11 ml, 76.65 mmol) y cloruro de pivaloilo (4 ml, 33.73 mmol) a una solución de producto de reacción, seguido de agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Después de agregar EA y agua destilada a esto, una capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recristalizó (HX:EA).

F-1: sólido rosa claro_3.2 g (65%)

2) Paso 2

Se añadió F-1 (3.2 g, 9.8 mmol) a anhídrido acético (33 ml), seguido de agitación en un baño de hielo. Se añadió ácido nítrico al 90%, seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Agua destilada y MC se añadieron a una solución de reacción y luego una capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recristalizó (HX:EA).

F-2: sólido amarillo claro_ 2.3g (64%)

3) Paso 3

Se disolvió F-2 (3.2 g, 8.6 mmol) en metanol (86 ml), seguido de la adición de Pd/C, seguido de la unión de un globo lleno de hidrógeno. La agitación se realizó durante una hora a temperatura ambiente y después la filtración se realizó a través de Celite. El filtrado se evaporó en vacío y después se recristalizó (HX:EA).

F-3: Sólido color marfil_2.57 g (87%)

4) Paso 4

Se añadió F-3 (1.6 g, 4.85 mmol) a ácido acético (97 ml) y después se calentó a reflujo. Después una hora, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego EA y NaHCO_3 saturado acuoso se añadieron a esto para ajustar el pH a 4 a 5. El producto de reacción se extrajo usando EA y se secó sobre MgSO_4 , y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

F-4: Sólido color marfil_1.48 g (94%)

5) Paso 5

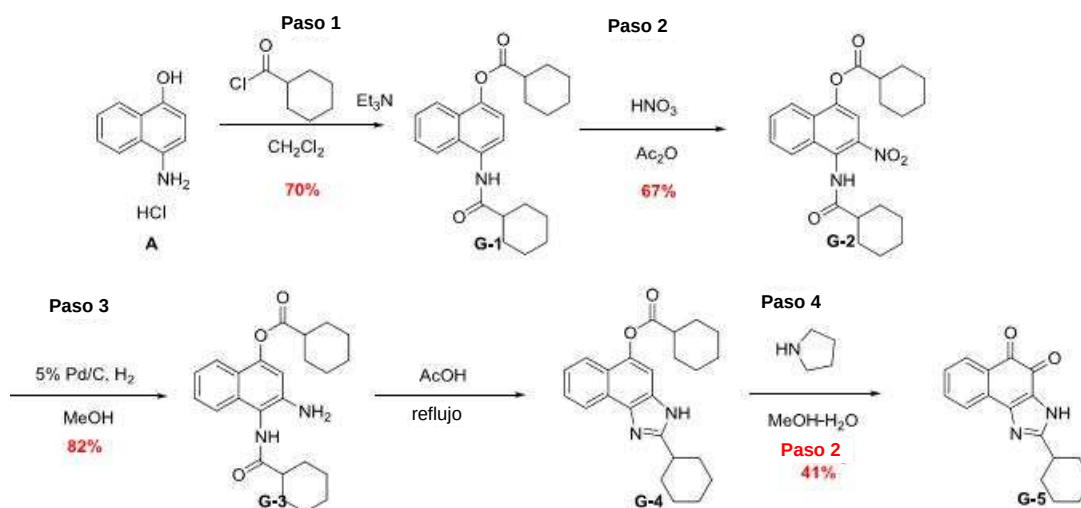
Se añadieron secuencialmente 24 ml de metanol, 12 ml de agua destilada, y 0.5 ml de pirrolidina (3.08 mmol) a F-4 (0.2 g, 0.62 mmol), seguido de agitación durante 2.5 horas a 55°C . Cuando se completó la reacción, después de la adición de agua destilada a esto y después de la adición de HCl 1N a esto para ajustar el pH a aproximadamente 2 a 3, el producto de reacción se extrajo utilizando MC. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:éter).

F-5: Sólido color naranja_0.1 g (65%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.37 (brs, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)

EJEMPLO 6

Síntesis del compuesto 6: 2-ciclohexil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona



1) Paso 1

Un clorhidrato de (4-amino-1-naftol, 1g, 4.6 mmol) se disolvió en MC (20 ml) y después se colocó en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (3.6 ml, 25.6 mmol) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (2.1 ml, 15.33 mmol) a la solución de producto de reacción y se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Después de agregar EA y agua destilada a esto, una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó

sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

G-1: 1.2 g (70%)

5 2) Paso 2

Se añadió G-1 (1.1 g, 2.9 mmol) a anhídrido acético (15 ml), seguido de agitación en un baño de hielo. Se añadió ácido nítrico al 90% (0.17 ml, 3.5 mmol), seguido de agitación durante 40 minutos a temperatura ambiente. Agua destilada y MC se añadieron a una solución de reacción y luego una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La
10 capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

G-2: 0.82 g (67%)

3) Paso 3

Se disolvió G-2 (1.27 g, 2.99 mmol) en metanol (30 ml), y después 0.64 g de
15 5% de Pd/C (10% en mol) se añadieron, seguido de la unión de un globo lleno de hidrógeno. La agitación se realizó durante una hora a temperatura ambiente y después la filtración se realizó a través de Celite. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

G-3: 0.97g (82%)

20 4) Paso 4

Se añadió G-3 (0.56 g, 1.42 mmol) a ácido acético (28 ml) y después se calentó a reflujo. Después una hora, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego MC y NaHCO_3 saturado acuoso se añadieron a esto para neutralización. El producto de reacción se extrajo usando MC y se secó sobre MgSO_4 , y luego se evaporó con vacío. El
25 producto de reacción crudo (G-4) se utilizó en la siguiente reacción.

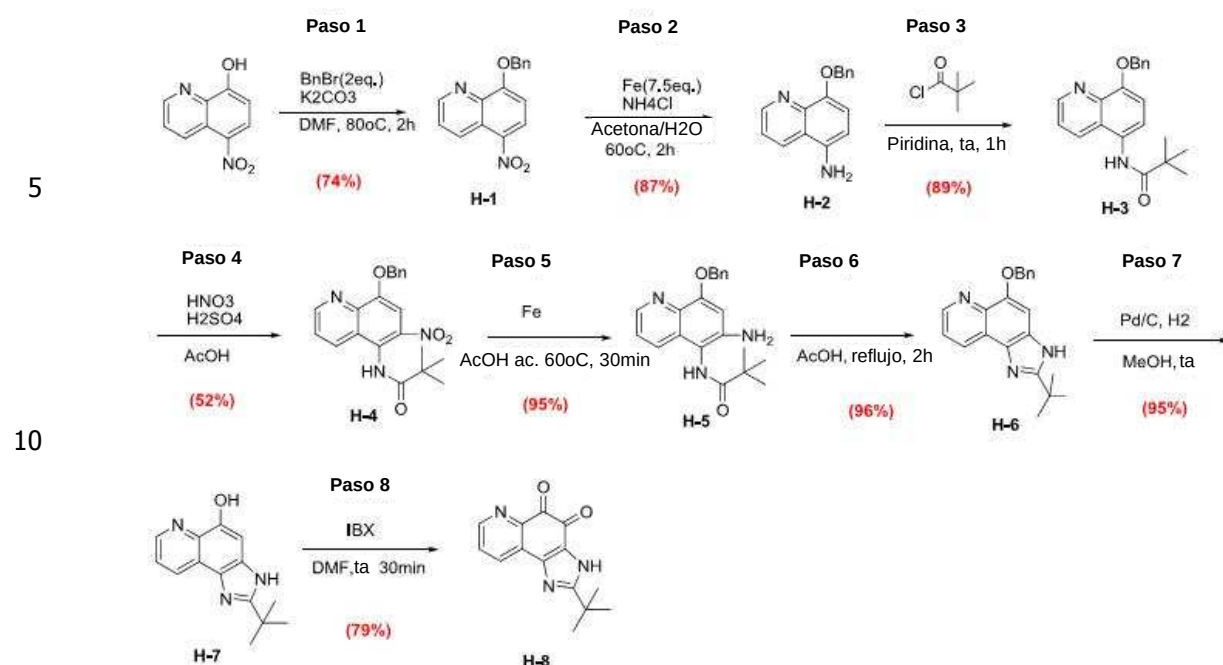
Se añadieron secuencialmente 57 ml de metanol, 28 ml de agua destilada, y 0.6 ml de pirrolidina (7.1 mmol) a G-4 crudo, seguido de agitación durante 1.5 horas a 55°C . Cuando se completó la reacción, después de la adición de agua destilada y luego HCl 1N para ajustar el pH a aproximadamente 2 a 3, el producto de reacción se extrajo utilizando MC.
30 La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:éter).

G-5: 0.16g (41%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.91 (brs, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.15-1.32 (m, 10H)

35 EJEMPLO 7

Síntesis del compuesto 7: 2-terc-butil-3H-imidazo[4,5-f]quinolina-4,5-diona



1) Paso 1

10 g de 5-nitroquinolin-8-ol se disolvió en 202 ml de DMF (0.26 M), y luego 21.8 g de K_2CO_3 (3 eq.) se añadió a esto, seguido por agitación durante 40 minutos a 70°C. Una solución diluida se convirtió en un lodo de color naranja. Se añadieron 12.5 ml de bromuro de bencilo (2 eq.) a esto a la misma temperatura y se hicieron reaccionar durante 5 horas a 80°C. Cuando la reacción se terminó, el producto de reacción se diluyó con 800 ml de EA y luego se lavó con 700 ml de H_2O aproximadamente tres veces. Una capa de EA se trató con $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó con vacío y luego se realizó cromatografía de columna corta. (Hex:MC=2:1).

H-1: Sólido amarillo claro: 10.93 g (74%)

2) Paso 2

496 ml de acetona (0.12M) y H_2O (0.5M) se añadieron a 17.4 g de H-1 para preparar una solución diluida. NH_4Cl 20 g (6 eq.) se añadió a esto y una temperatura interna se ajustó a 60°C, y luego 16.8 g de Fe (5 eq.) se añadieron a esto, seguido por agitación durante 1.5 horas. Un estado de reacción puede ser confirmado mediante el manchado directamente sobre TLC sin preparación. Si no se ha completado la reacción, aproximadamente dos equivalentes de Fe se añadieron además a esto y se hicieron reaccionar hasta que un material de partida desapareció. Cuando se completó la reacción, el producto de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EA. Un filtrado se neutralizó utilizando $NaHCO_3$ acuoso, y luego una capa orgánica se recolectó y una capa acuosa se lavó una vez con MC. Una capa de EA y una capa de MC se mezclaron, y luego se trataron con $MgSO_4$, se filtraron, y se evaporaron con vacío. Posteriormente, el producto de reacción se purificó a través de recristalización usando MC: Éter.

H-2: Sólido amarillo claro: 13.588 g (87%)

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 8.98 (dd, $J = 4.5$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 8.4$ Hz, 3.9 Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.85 (brs, 2H)

5 3) Paso 3

18 ml de piridina a H-2 2.3 g (0.5M) y 1.25 ml de cloruro de pivaloilo (1.1 eq.) se añadió a esto gota a gota a 0°C , y luego la agitación se llevó a cabo durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, se añadió EA a esto y el producto de reacción se lavó varias veces para eliminar la piridina. Una capa de EA se evaporó en vacío y luego se purificó a través de recristalización en éter: hexano.

H-3: Sólido gris claro: 3.1g (89%)

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 8.98 (dd, $J = 3.9$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 5H), 7.39-7.29 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)

15 4) Paso 4

82 ml de AcOH (0.1 M) se añadió a 3.1g de H-3 y 0.48 ml de HNO_3 (90% p) se añadió a esto en un baño de hielo, seguido por agitación. 20 ml de AcOH incluyendo 4 ml de H_2SO_4 se añadió lentamente gota a gota a esto y luego se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. El producto de reacción se neutralizó usando NaHCO_3 acuoso y luego se extrajo usando EA. Una capa de EA se trató con MgSO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío, y luego se filtró por recristalización en éter:hexano.

H-4: Sólido color marfil: 1.83 g (52%)

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 9.10 (dd, $J = 3.9$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.42-7.33 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)

25 5) Paso 5

90 ml de acetona (0.05M), 45 ml de H_2O (0.1 M), y 9 ml de AcOH (0.5M) se añadieron a H-4 1.71g y la temperatura externa se ajustó a 45°C . Posteriormente, 1.2 g de Fe (5 eq.) se añadió a manera de porción, la temperatura se elevó a 60°C , y la agitación se realizó durante 30 minutos. El producto de reacción se filtró sobre Celite usando EA y después se neutralizó usando NaHCO_3 acuoso. Una capa de EA se separó, se trató con MgSO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío, y luego se purificó con recristalización en éter:hexano.

35 H-5: Sólido gris: 1.5 g (95%)

6) Paso 6

Se añadieron 54 ml de AcOH a H-5 1.5 g, seguido por agitación a reflujo durante dos horas. Cuando se completó la reacción, algo de AcOH se retiró a través de evaporación en vacío, y después se extrajo usando EA después de neutralizar usando

40

NaHCO₃ acuoso. Una capa de EA se trató con MgSO₄, se filtró, y se evaporó con vacío. El producto de reacción crudo se utilizó en el siguiente procedimiento.

H-6: Sólido crudo: 1.37 g (96%)

7) Paso 7

1.37 g de H-6 se disolvió en 41 ml de MeOH (0.1 M) y luego Pd/C 274 mg se añadió a esto. Después de la desgasificación, H₂ se llenó, seguido por agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, un sólido presente en el producto de reacción se disolvió completamente mediante la adición de MC a esto y después se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se evaporó en vacío. El producto de reacción crudo se utilizó en el siguiente procedimiento.

H-7: Sólido crudo: 1.37g (95%)

8) Paso 8

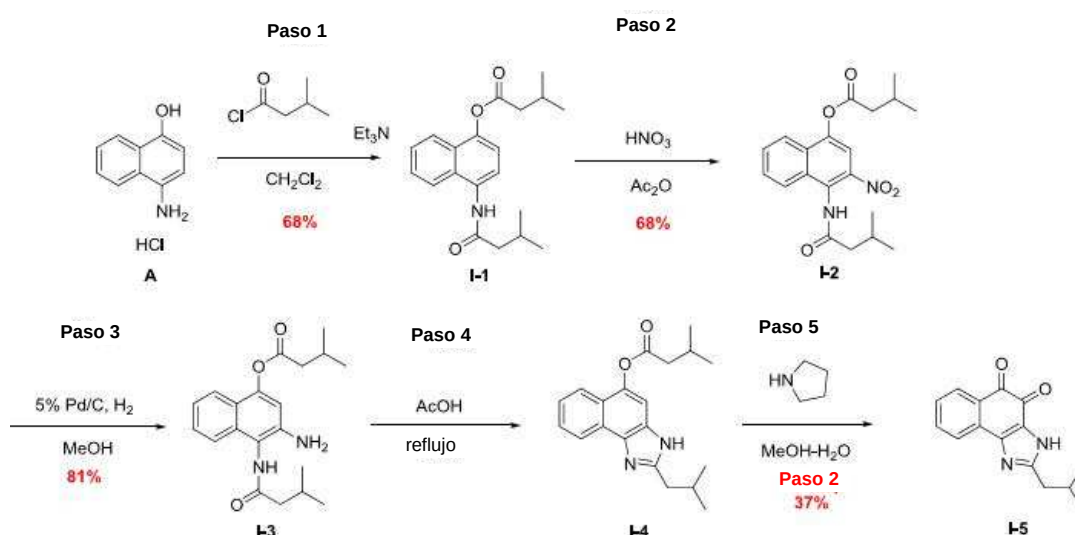
Se disolvieron 950 mg de H-7 en 25 ml de DMF (0.16 M) y después 2.58 g de 47% de IBX se añadió a esto en porciones. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente y basificar usando NaHCO₃ acuoso, el producto de reacción se lavó con EA varias veces. Una capa de EA se trató con MgSO₄ y luego se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se evaporó en vacío y después se filtró después de la recristalización con éter/hexano.

H-8: Sólido naranja claro: 790 mg (79%)

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 11.25 (s, 1H), 8.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.5 Hz, 4.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)

EJEMPLO 8

Síntesis del compuesto 8



1) Paso 1

Un clorhidrato de (4-amino-1-naftol, 3.5 g, 17.9 mmol) se disolvió en MC (36 ml) y después se colocó en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (12.6 ml, 89.5 mmol) y

cloruro de isovalerilo 6.5 ml (53.7 mmol) a una solución de producto de reacción, seguido de agitación durante 3.5 horas a temperatura ambiente. Después de agregar EA y agua destilada a esto, una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se
5 recristalizó (HX:EA).

I-1: Sólido color marfil rosado_3.6 g (68%)

2) Paso 2

Se añadió I-1 (0.5 g, 1.53 mmol) a anhídrido acético (8 ml), seguido de
10 agitación en un baño de hielo. Se añadieron a esto 0.09 ml de ácido nítrico al 90% (1.83 mmol), seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, agua destilada y MC se añadieron a una solución de reacción y luego una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recristalizó (HX:EA).

15 I-2: sólido_ 0.39 g (68%)

3) Paso 3

Se disolvió I-2 (0.37 g, 0.99 mmol) en metanol (10 ml) y MC (10 ml), y después se añadió 0.2 g de Pd/C al 5% (10% en mol), seguido de la unión de un balón lleno de hidrógeno. La agitación se lleva a cabo durante dos horas a temperatura ambiente y
20 después la filtración se realizó a través de Celite. El filtrado se evaporó en vacío y después se recristalizó (HX:EA).

I-3: Sólido color marfil_0.27 g (81%)

4) Paso 4

Se añadió I-3 (0.26 g, 0.76 mmol) a ácido acético (15 ml, 0.05 M) y después
25 se calentó a reflujo. Después de 30 minutos, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó en vacío para eliminar al máximo ácido acético. EA y NaHCO_3 saturado acuoso se añadieron a esto para ajustar el pH de 4 a 5. El producto de reacción se extrajo usando EA, y luego se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se
30 suministra a la siguiente reacción inmediatamente después de su evaporación en vacío (I-4: Crudo).

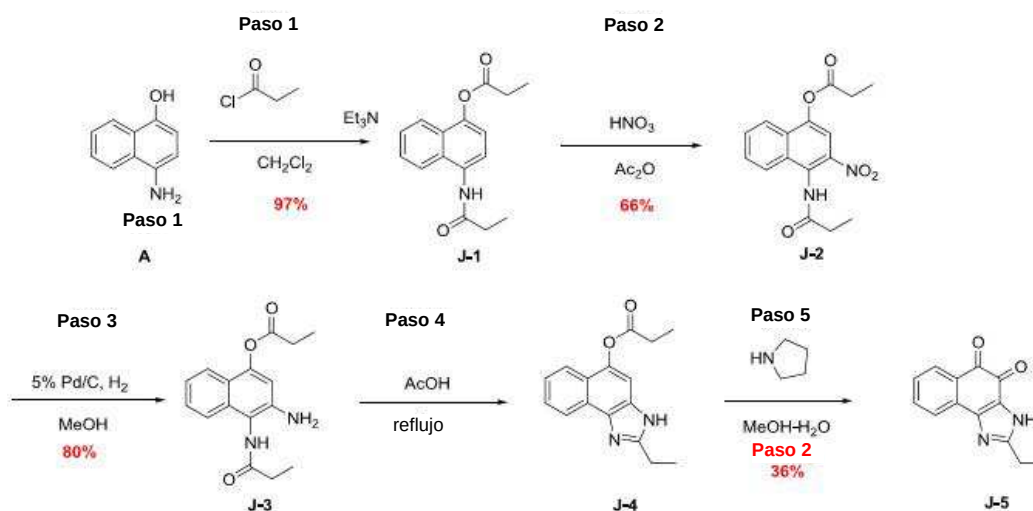
Se añadieron secuencialmente 30 ml de metanol, 15 ml de agua destilada, y 0.2 ml de pirrolidina (2.28 mmol) a I-4 crudo a temperatura ambiente y se agitó, y después la agitación se llevó a cabo durante 4 horas a una temperatura interna de 44°C. El color del
35 producto de reacción cambió gradualmente a violeta. Cuando se completó la reacción, después de la adición de agua destilada y luego HCl 1N para ajustar el pH a aproximadamente 2 a 3, el producto de reacción se extrajo utilizando MC. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recristalizó (HX:éter).

40 I-5: sólido marrón rojizo_ 0.07 g (37%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.51 (brs, 1H), 8.05 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.77 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H)

EJEMPLO 9

Síntesis del compuesto 9



1) Paso 1

Un (clorhidrato de 4-amino-1-naftol, 2 g, 10.22 mmol) se disolvió en MC (51 ml, 0.2 M) y después se colocó en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (7 ml, 51.1 mmol) a la solución de producto de reacción y cloruro de propionilo (2 ml, 22.5 mmol) se añadió a esto, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de agregar EA y agua destilada a esto, una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recristalizó (HX:EA).

J-1: Sólido rosa claro_ 2.42 g (97%)

2) Paso 2

Se añadió J-1 (2.4 g, 8.85 mmol) a anhídrido acético (44 ml, 0.2 M), seguido de agitación en un baño de hielo. Se añadieron a esto 0.5 ml de ácido nítrico al 90% (10.62 mmol), seguido de agitación durante 25 minutos a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, agua destilada y MC se añadieron a una solución de reacción y luego una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recristalizó (HX:EA).

J-2: sólido_ 1.85 g (66%)

3) Paso 3

Se disolvió J-2 (3 g, 9.48 mmol) en metanol (95 ml, 0.1 M) y MC (95 ml, 0.1 M), y después 2 g de Pd/C al 5% (10% mol) se añadió a esto, seguido de la unión de un balón de hidrógeno. La agitación se realizó durante 16.5 horas a temperatura ambiente y después la filtración se realizó a través de Celite. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

J-3: Sólido color marfil_2.2 g (80%)

4) Paso 4

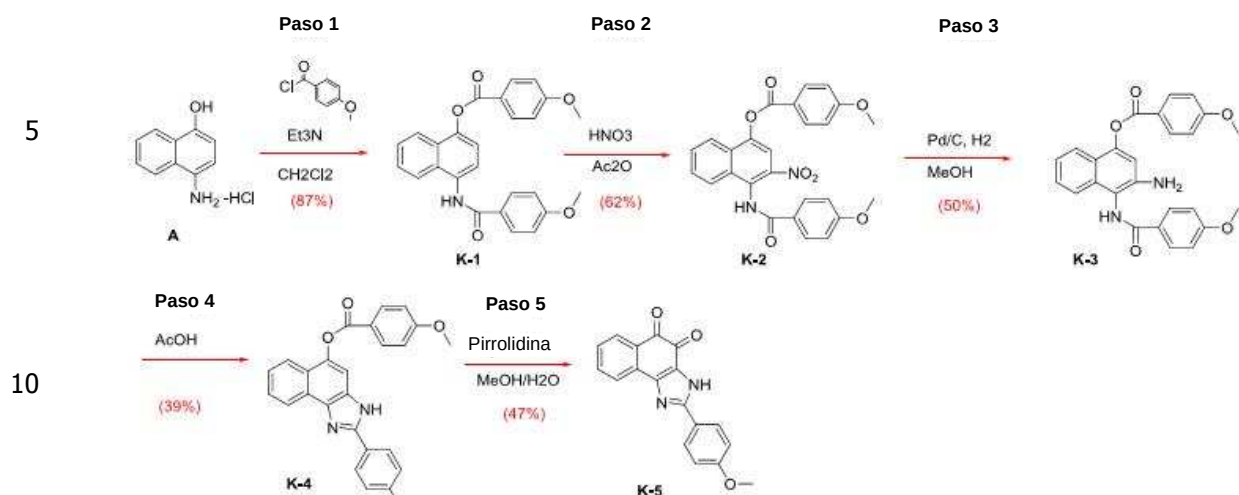
Se añadió J-3 (2.15 g, 7.51 mmol) a ácido acético (150 ml, 0.05 M) y después se calentó a reflujo. Después de 1.5 horas, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se evaporó en vacío para remover al máximo ácido acético. EA y NaHCO₃ saturado acuoso se añadieron a esto para ajustar el pH a 4 a 5. El producto de reacción se extrajo usando EA, se secó sobre MgSO₄, y luego se filtró. El filtrado se suministra a la siguiente reacción inmediatamente después de su secado en vacío (J-4: Crudo).

Se añadieron secuencialmente metanol (300 ml, 0.025 M), agua destilada (150 ml, 0.05 M), y pirrolidina (5.6 ml, 67.6 mmol) a J-4 crudo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Posteriormente, la agitación adicional se llevó a cabo durante 18 horas a una temperatura interna de 44°C. Cuando se completó la reacción, después de la adición de agua destilada y luego HCl 1N para ajustar el pH a aproximadamente 2 a 3, el producto de reacción se extrajo utilizando MC. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:éter).

J-5: Sólido naranja profundo_0.61 g (36%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ8.03 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.97 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.96 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.45 (t, J=7.3Hz, 3H)

EJEMPLO 10**Síntesis del compuesto 10**



1) Paso 1

15 Un (clorhidrato de 4-amino-1-naftol, 2.5 g, 12.778 mmol) se disolvió en MC (26 ml, 0.5 M) y después se colocó en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (9.0 ml, 63.89 mmol) a la solución de producto de reacción y después se añadió a esto cloruro de 4-metoxibenzoilo (3.8 ml, 28.111 mmol), seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de agregar EA y agua destilada a esto, una capa orgánica se lavó con

20 NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

K-1: sólido _ 4.757g (87%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 5H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s,

25 3H)

2) Paso 2

Se añadió K-1 (4.7 g, 10.995 mmol) a anhídrido acético (75 ml), seguido de agitación en un baño de hielo. Se añadió a esto ácido nítrico al 90% (0.62 ml, 13.914 mmol), seguido de agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Cuando se completó la

30 reacción, se añadió hexano/éter a una solución de reacción, se agitó, y después se filtró.

K-2: sólido amarillo claro_ 3.21 g (62%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.15-8.10 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 4H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)

35

3) Paso 3

Se disolvió K-2 (4.09 g, 8.657 mmol) en metanol (86 ml), MC (170 ml), y THF (86 ml), y después se añadieron 800 mg de Pd/C, seguido de la unión de un balón de hidrógeno. Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente y luego disolver completamente un producto mediante la adición de DMF, la filtración se realizó a través de Celite. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

K-3: Sólido color marfil_1.9 g (50%)

4) Paso 4

Se añadió K-3 (1.9 g, 4.29 mmol) a ácido acético (54 ml, 0.08 M) y después se calentó a reflujo. Después de una hora, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró para retirar los sólidos insolubles. El filtrado se evaporó en vacío. EA y NaHCO₃ saturado acuoso se añadieron al filtrado y se realizó la extracción. Una capa de EA se separó y se secó sobre MgSO₄, y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se sometió a cromatografía en columna. (HX:MC:EA=2:1:1)

K-4: sólido_ 0.7g (39%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)

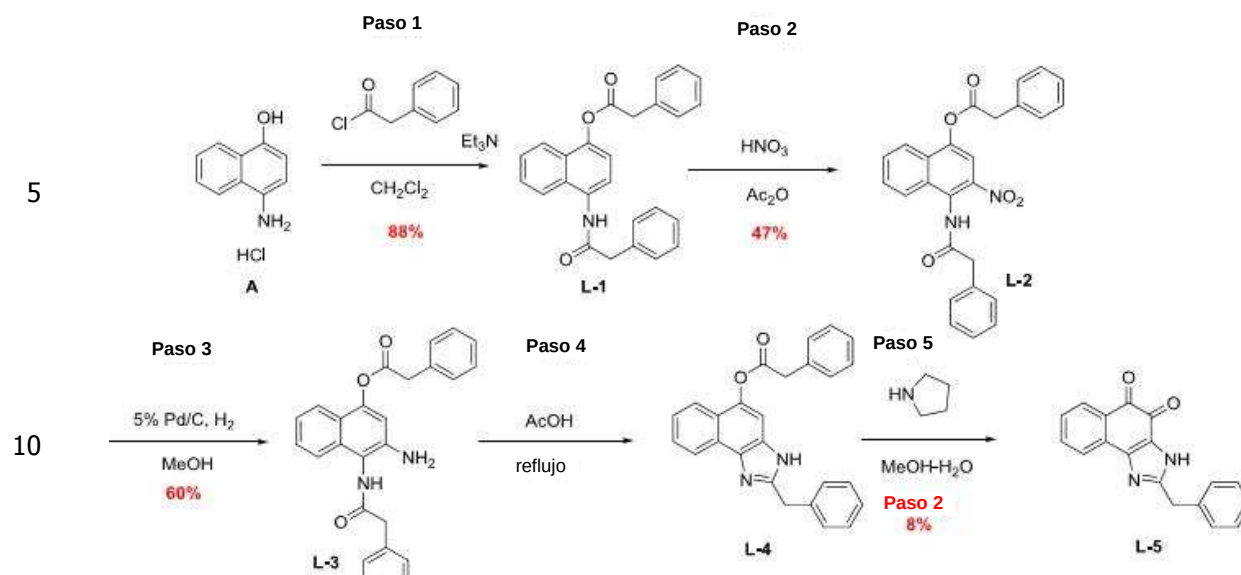
5) Paso 5

Se añadieron secuencialmente 56 ml de metanol, 28 ml de agua destilada, y 0.68 ml de pirrolidina (8.245 mmol) a K-4 (0.7 g, 1.649 mmol) a temperatura ambiente y se agitó, y después se agitó durante 6 horas a una temperatura interior de 50°C. Cuando se completó la reacción, después de la adición de agua destilada y luego HCl 1N para ajustar el pH a aproximadamente 2 a 3, el producto de reacción se extrajo utilizando MC. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:éter).

K-5: Sólido marrón rojizo_ 0.237 g (47%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)

EJEMPLO 11**Síntesis del compuesto 11**



1) Paso 1

Un (clorhidrato de 4-amino-1-naftol, 3 g, 15.33 mmol) se disolvió en MC (77 ml, 0.2 M) y después se colocó en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (11 ml, 76.67 mmol) y cloruro de fenilacetilo (4.5 ml, 33.73 mmol) a una solución, seguido de agitación durante 3.5 horas a temperatura ambiente. Después de agregar EA y agua destilada a esto, una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

L-1: Sólido color marfil_4.8 g (88%)

2) Paso 2

Se añadió L-1 (1.37 g, 3.46 mmol) a anhídrido acético (17 ml, 0.2 M), seguido de agitación en un baño de hielo. Se añadió a esto 0.2 ml de ácido nítrico al 90% (4.16 mmol), seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, agua destilada y MC se añadieron a una solución de reacción y luego una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

L-2: Sólido amarillo claro_ 0.72 g (47%)

3) Paso 3

Se disolvió L-2 (0.7 g, 1.59 mmol) en metanol (16 ml, 0.1 M) y MC (16 ml, 0.1 M), y luego 0.34 g de Pd/C al 5% (10% en mol) se añadió a esto, seguido de la unión de un balón lleno de hidrógeno. La agitación se realizó durante 1.5 horas a temperatura ambiente y después la filtración se realizó a través de Celite. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

K-1: sólido marrón_ 0.39 g (60%)

4) Paso 4

Se añadió L-3 (0.37 g, 0.9 mmol) a ácido acético (18 ml, 0.05 M) y a continuación se calentó a reflujo. Después de una hora, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó en vacío para eliminar al máximo ácido acético.

EA y NaHCO_3 saturado acuoso se añadieron a esto para ajustar el pH a 4 a 5. El producto de reacción se extrajo usando EA, y se secó sobre MgSO_4 , y luego se filtró. El filtrado se suministra a la siguiente reacción inmediatamente después de su secado en vacío (L-4: Crudo).

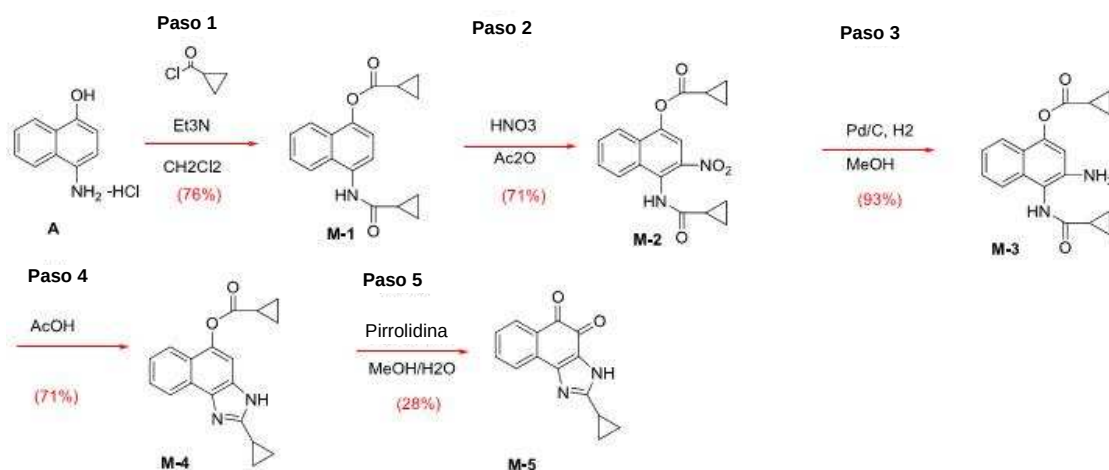
Se añadió secuencialmente metanol (36 ml, 0.025 M), agua destilada (18 ml, 0.05 M), y pirrolidina (1.4 ml, 16.2 mmol) a L-4 crudo a temperatura ambiente, seguido de agitación. Posteriormente, la agitación adicional se llevó a cabo durante 2 horas a una temperatura interna de 44°C . Cuando se completó la reacción, después de la adición de agua destilada y luego HCl 1N para ajustar el pH a aproximadamente 2 a 3, el producto de reacción se extrajo utilizando MC. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y luego se separó usando TLC prep.

L-5: Sólido marrón rojizo_ 0.02 g (8%)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 13.56 (brs, 1H), 7.85 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.33-7.20 (m, 4H), 4.08 (s, 2H)

EJEMPLO 12

Síntesis del compuesto 12



1) Paso 1

Un clorhidrato de (4-amino-1-naftol, 4g, 20.44 mmol) se disolvió en MC (60 ml) y después se colocó en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (14.3 ml, 102.22 mmol) y cloruro de ciclopropilcarbonilo (4 ml, 44.978 mmol) a la solución de producto de reacción, seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de agregar EA y agua destilada a esto, una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se recrystalizó (HX:EA).

M-1: Sólido rosa claro_4.6 g (76%)

2) Paso 2

Se añadió M-1 (4 g, 13.54 mmol) a anhídrido acético (68 ml) y después se agitó en un baño de hielo. Se añadió ácido nítrico al 90% (0.7 ml, 14.9 mmol), seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, se

M-2: Sólido color marfil_3.26 g (71%)

3) Paso 3

Se disolvió M-2 (3.2 g, 9.4 mmol) en metanol (94 ml) y MC (94 ml), y después se añadió a esto 640 mg de Pd/c, seguido de la unión de un balón lleno de hidrógeno. La agitación se lleva a cabo durante dos horas a temperatura ambiente y después la filtración se realizó durante dos horas utilizando gel de sílice. El filtrado se evaporó en vacío y después se

M-3: Sólido color marfil_2.7 g (93%)

4) Paso 4

Se añadió M-3 (2.7 g, 8.695 mmol) a ácido acético (108 ml) y después se calentó a reflujo. Después de 1.5 horas, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se evaporó en vacío para remover al máximo ácido acético. Para la neutralización, después de agregar NaHCO₃ saturado acuoso a esto, el producto de reacción se extrajo usando EA, se secó sobre MgSO₄, y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se

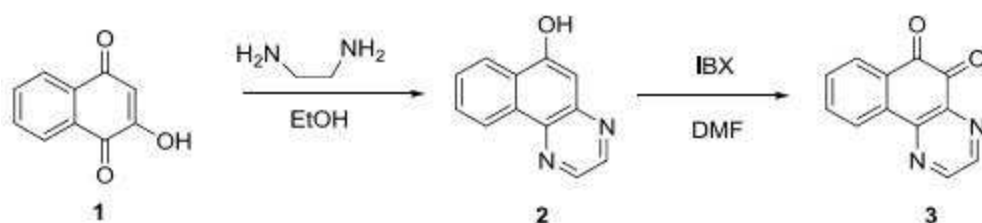
M-4: sólido_ 1.8 g (71%)

5) Paso 5

Se añadieron secuencialmente 246 ml de metanol, 123 ml de agua destilada, y 2.5 ml de pirrolidina (30.787 mmol) a M-4 (1.7 g, 5.815 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación. Posteriormente, la agitación adicional se llevó a cabo durante 4 horas a una temperatura interna de 45°C. Después de la adición de agua destilada y después HCl 1N para ajustar el pH a aproximadamente 2 a 3, el producto de reacción se extrajo utilizando MC. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se

M-5: Sólido color naranja_0.39 g (28%)

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 13.35 (brs, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.15-0.90 (m, 4H)

EJEMPLO 13**Síntesis del compuesto 13**

1) Paso 1

Se añadieron 19 ml de etanol a 2-hidroxi 1,4-naftoquinona (0.1 g, 0.57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron a esto 0.12 ml de etilendiamina (1.72 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 18 horas. Después de agregar EA y agua destilada a esto, una capa de EA se lavó usando NaHCO_3 (ac). Una capa de EA se trató con MgSO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío, y luego se purificó mediante cromatografía de columna (HX:EA=4:1).

Sólido color naranja 48%

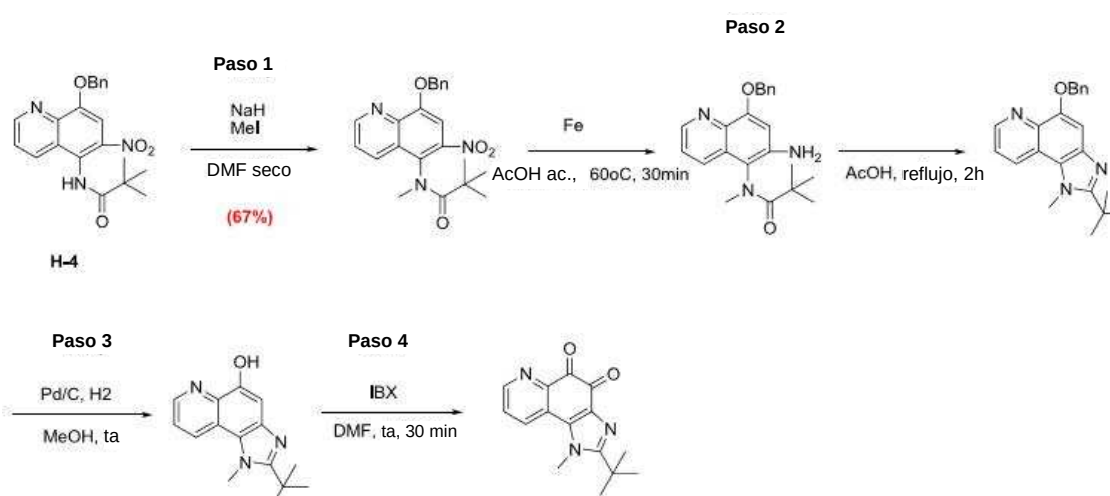
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9.16-9.13 (m, 1H), 8.74-8.71 (m, 2H), 8.40-8.37 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.13 (s, 1H)

2) Paso 2

Se añadieron 50 ml de DMF a 0.5 g de benzo[f]quinoxalin-6-ol (2.55 mmol) y después se añadió IBX a esto. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4.5 horas, EA y NaHCO_3 acuoso se añadieron a esto, generando de esta manera una sal. La sal se removió a través de filtración y luego un filtrado se extrajo usando EA. Una capa de EA se trató con MgSO_4 y se filtró a través de gel de sílice, y luego se purificó mediante recristalización (Hex/EA).

Sólido amarillo opaco 34%

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 7.9$ Hz 1H), 8.28 (d, $J = 7.9$ Hz 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H)

EJEMPLO 14Síntesis del compuesto 14

1) Paso 1

26 ml de DMF seca se añadió a N-(8-(benciloxi)-6-nitroquinolin-5-il)pivalamida (H-4) 1 g (2.236 mmol). NaH se añadió a esto en un baño de hielo y después se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se añadió gota a gota a esto 0.2 ml de MeI (3.43 mmol) y después se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. EA se añadió a esto y el producto de reacción se lavó con agua varias veces. Una capa de EA se trató con MgSO₄, se filtró, y se concentró con vacío, y luego se purificó usando cromatografía de columna.

697 mg (67%)

2) Paso 2

Acetona (7.5 ml), AcOH (0.75 ml), y H₂O (3.7 ml) se añadieron a N-(8-(benciloxi)-6-nitroquinolin-5-il)-N-metil pivalamida (148 mg, 0.376 mmol) y la temperatura se elevó a 40 a 50°C. Fe se añadió a esto, seguido de agitación durante 1.5 horas a 60°C a 70°C. La filtración en Celite se realizó para eliminar Fe y un filtrado se extrajo mediante la adición de EA y NaHCO₃ acuoso. Una capa de EA se trató con MgSO₄, se filtró, y se concentró con vacío, y luego un producto crudo de reacción se usó en la siguiente reacción.

El producto de reacción se disolvió en AcOH (4.7 ml) y después se agitó a reflujo durante una hora. Después del enfriamiento, se llevó a cabo evaporación en vacío, seguido de purificación usando cromatografía en columna.

3) Paso 3

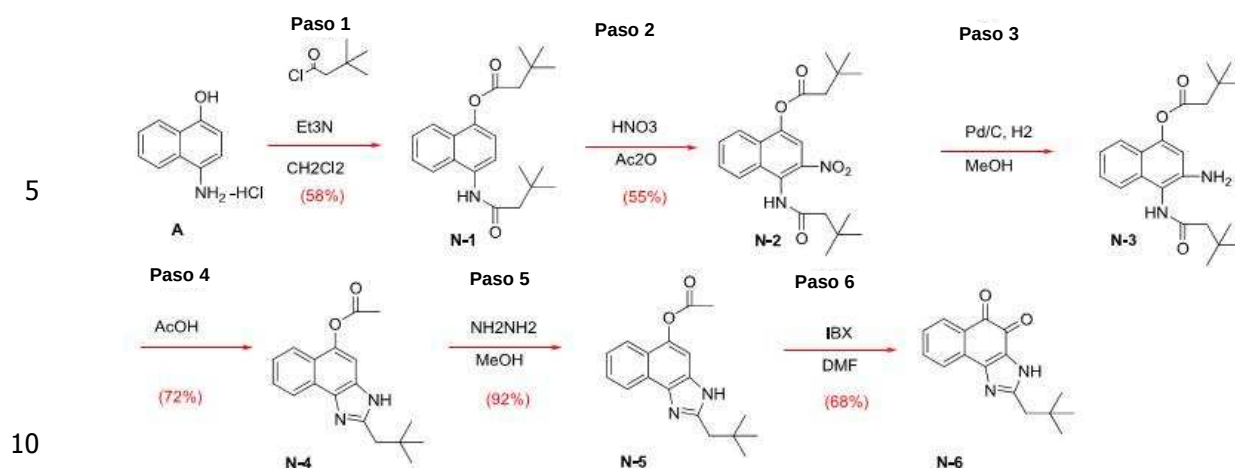
Se disolvió 5-(benciloxi)-2-terc-butil-1-metil-1H-imidazo[4,5-f]quinolina (0.1 g, 0.289 mmol) en metanol (5.7 ml), y después 20 mg de Pd/C se añadió a esto, seguido de la unión de un balón lleno de hidrógeno. La agitación se realiza durante 18 horas a temperatura ambiente y después la filtración se realizó a través de Celite. El filtrado se evaporó en vacío y después se purificó usando cromatografía en columna.

4) Paso 4

Se disolvió 2-terc-butil-1-metil-1H-imidazo[4,5-f]quinolin-5-ol (40 mg, 0.157 mmol) en DMF (1.6 ml) y después se añadió a esto IBX (103 mg, 0.172 mmol). La agitación se realizó durante una hora a temperatura ambiente. MC y agua destilada se añadieron a esto y luego una capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. El filtrado se evaporó con vacío y luego se purificó mediante TLC prep. y recristalización.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.75 (s, 9H)

EJEMPLO 15**Síntesis del compuesto 15: 2-neopentil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona**



1) Paso 1

Un (clorhidrato de 4-amino-1-naftol, 5 g, 25.56 mmol) se añadió a piridina (50 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. En un baño de hielo, se añadió gota a gota a esto cloruro de t-butil acetilo (10.65 ml, 76.68 mmol) y después se agitó durante 2 horas a 0°C. EA se añadió a esto y el pH se ajustó a aproximadamente 6.5 utilizando una solución acuosa de HCl 1M, seguido de lavado varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró para evaporación con vacío. El N-1 crudo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo N-1.

N-1: 5.26 g (58%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.18 (s, 9H)

2) Paso 2

Se añadió N-1 (3 g, 8.44 mmol) a anhídrido acético (30 ml) y después se agitó en un baño de hielo. Se añadió ácido nítrico al 90% (1.15 ml, 16.88 mmol), seguido de agitación durante 1 hora a 0°C. Cuando se completó la reacción, se añadió hexano/éter a una solución de reacción y se agitó, y después la filtración se realizó.

N-2: 1.84 g (55%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 9.54 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.1 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 6.9 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.12 (s, 9H)

3) Paso 3

Se disolvió N-2 (1.7 g, 4.25 mmol) en metanol (50 ml), y después se añadieron a esto 170 mg de Pd/C, seguido de la unión de un balón lleno de hidrógeno. La agitación se lleva a cabo durante 23 horas a temperatura ambiente y después la filtración se realizó a través de gel de sílice. El filtrado se evaporó con vacío y luego se recrystalizó. (Éter)_crudo N-3.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) 7.71 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 7.42 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.19 (s, 18H)

4) Paso 4

5 Se añadió N-3 crudo (1.78 g, 4.80 mmol) a ácido acético (100 ml) y luego se calentó a reflujo mientras se agitó durante 24 horas. El producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó en vacío para eliminar al máximo ácido acético. Una solución saturada acuosa de NaHCO_3 se añadió al producto de reacción para neutralización y luego el producto de reacción se extrajo usando EA, se secó sobre MgSO_4 , y
10 luego se filtró. El filtrado se evaporó en vacío y después se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo N-4.

N-4: sólido_ 1.23g (72%)

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) 8.41 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.06 (s, 9H)
15

5) Paso 5

Se disolvió N-4 (1.92 g, 5.45 mmol) en metanol (16 ml), y después hidrato de hidrazina (50~60%, 0.40 ml, 10.9 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 13
20 horas a 40°C . El producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó en vacío. N-5 crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

N-5: 1.27g (92%)

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) 8.26 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.53 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 1.05 (s, 9H)
25

6) Paso 6

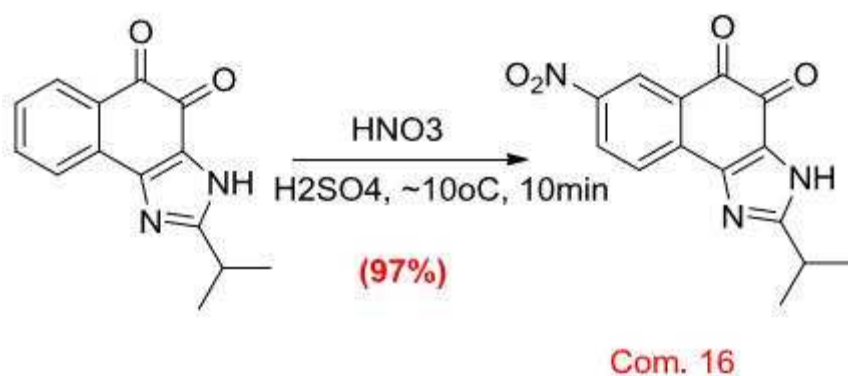
Se disolvió N-5 (1.27 g, 4.99 mmol) en DMF (50 ml) y luego IBX (1.84 g, 2.95 mmol) se añadió a esto. La agitación se realizó durante una hora a temperatura ambiente. MC y agua destilada se añadieron a esto y luego una capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. El filtrado se
30 evaporó en vacío y después se purificó a través de cromatografía en columna y recristalización.

N-6: 915 mg (68%)

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) 8.00 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.67 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 2.69 (s, 2H), 1.05 (s, 9H)
35

EJEMPLO 16

Síntesis del compuesto 16



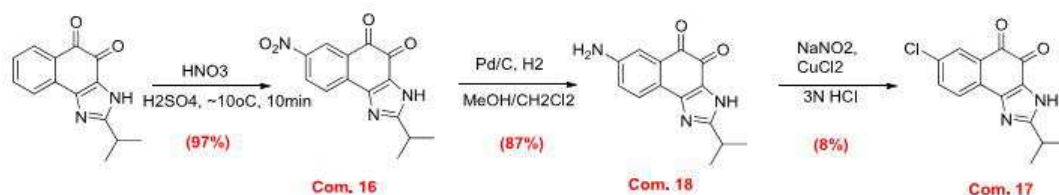
Después de colocar un matraz en un baño de hielo, H_2SO_4 (0.5 M, 4.16 ml) se añadió al matraz. Se añadió a esto a manera de porción 2-isopropil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona (500 mg, 2.081 mmol) y se agitó durante un mezclado uniforme. Se añadió a esto 90% de ácido nítrico, seguido de agitación durante 10 minutos. El producto de reacción se vació en agua helada y luego se neutralizó usando NaHCO_3 , generando de este modo un sólido naranja. Un sólido filtrado se lavó con agua varias veces.

Sólido color naranja: 577 mg (97%)

^1H RMN (300 MHz, pequeña cantidad de $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$) δ 13.43 (brs, 1H), 8.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)

EJEMPLO 17

Síntesis del compuesto 17



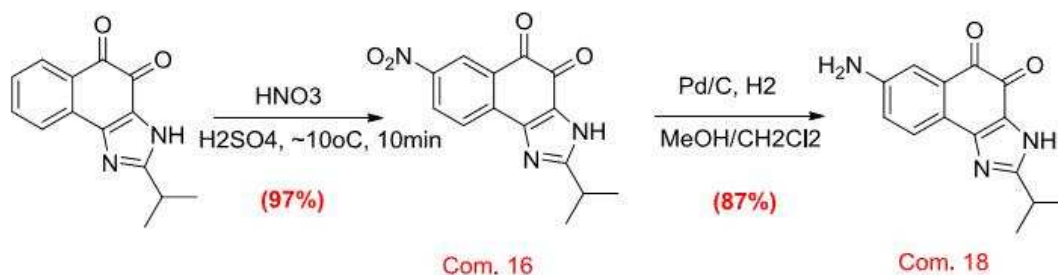
Se añadió el compuesto 18 (70 mg, 0.275 mmol) a HCl 3N (2.7 ml) y se agitó durante 3 minutos a temperatura ambiente. NaNO_2 (27 mg, 0.385 mmol) se disolvió en 0.5 ml de agua, y luego se añadió lentamente gota a gota a esto en un baño de hielo. Después de agitar adicionalmente durante 3 minutos, CuCl_2 se añadió a esto y luego se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. NaHCO_3 acuoso se añadió a esto para neutralización y luego se extrajo usando EA. Una capa de EA se trató con MgSO_4 , se filtró, y se concentró con vacío, y luego se separó usando TLC prep.

Rojo profundo: 6 mg (8%)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.83-7.71 (m, 3H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)

EJEMPLO 18

Síntesis del compuesto 18



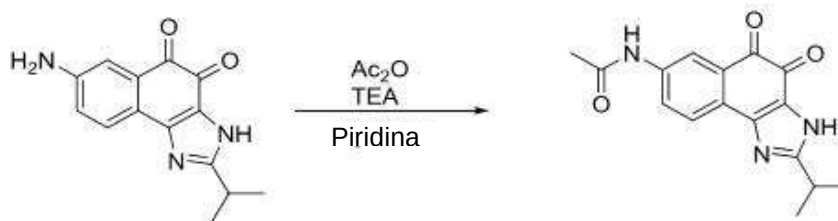
Se disolvió el compuesto 16 (570 mg, 2.0 mmol) en metanol (20 ml), MC (10 ml), y después se añadió a esto 114 mg de Pd/C, seguido de la unión de un balón lleno de hidrógeno. La agitación se lleva a cabo durante dos horas a temperatura ambiente y después la filtración se realizó a través de gel de sílice. El filtrado se evaporó en vacío y después se recristalizó (éter/EA/Hex)

Sólido índigo: 444 mg (87%)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12.99 (brs, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.02-2.96 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)

EJEMPLO 19

Síntesis del compuesto 19



CH_2Cl_2 seco (2.75 ml) se añadió al compuesto 18 (70 mg, 0.275 mmol) y luego Et_3N (0.12 ml, 0.825 mmol) y piridina (2.75 ml) se añadieron a esto. Ac_2O (0.031 ml, 0.33 mmol) se añadió a esto en un baño de hielo y reaccionó durante 18 horas a temperatura ambiente. El producto de reacción se evaporó en vacío y luego se extrajo al agregar MC y agua destilada. Una capa de MC se trató con MgSO_4 y luego se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se evaporó en vacío y después se recristalizó usando EA/Hex, obteniendo de este modo el compuesto 19.

(40 mg, 49%)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)

EJEMPLO 20

Síntesis del compuesto 20, y Ejemplo 21: Síntesis del compuesto 21



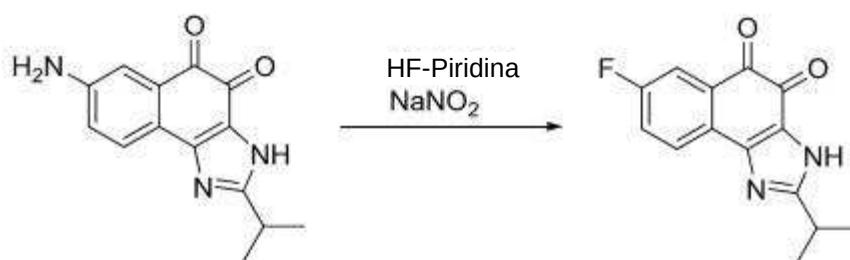
5 CH_2Cl_2 seco (2.75 ml) se añadió al compuesto 18 (70 mg, 0.275 mmol) y luego Et_3N (0.12 ml, 0.825 mmol) se añadió a esto. Se añadió a esto cloruro de ciclopropil carbonilo (0.031 ml, 0.33 mmol) y se hace reaccionar durante 2 horas en un baño de hielo. MC y agua destilada se añadieron al producto de reacción y se realizó la extracción. Una capa de MC se
10 trató con MgSO_4 y luego se evaporó con vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna. Compuesto 20: 10 mg (11%), compuesto 21: 20 mg (19%)

Compuesto 20: ^1H RMN (300 MHz, pequeña cantidad de $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 13.06 (brs, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75-7.85 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H)

15 Compuesto 21: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.87 (brs, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.33-1.24 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H)

20 EJEMPLO 22

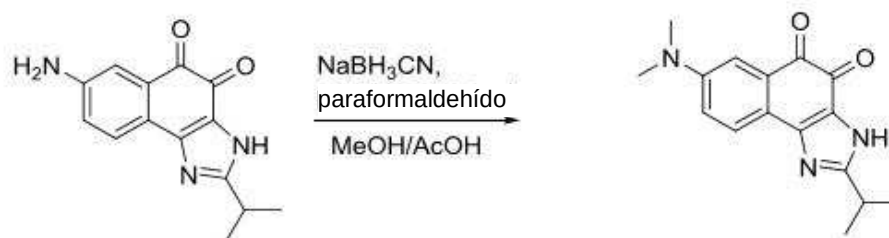
Síntesis del compuesto 22



25 Se añadió HF-piridina (2 ml) a un tubo cónico y el compuesto 18 (100 mg, 0.392 mmol) se añadió a esto a 0°C , seguido de agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. NaNO_2 (38 mg, 0.549 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a 110°C , el producto de reacción se enfrió. Agua y MC se añadieron a esto para la extracción y una capa de MC se
30 trató con MgSO_4 y se filtró a través de gel de sílice, seguido por evaporación con vacío. La
35 recristalización se realizó usando EA/Hex.

59 mg (58%)

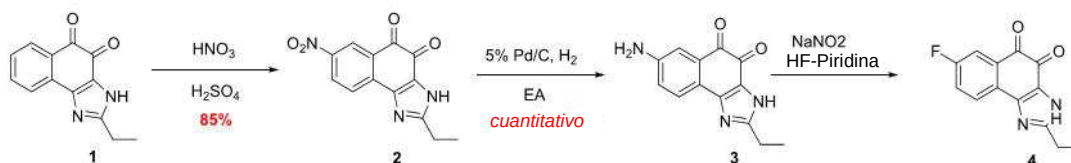
^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87-7.82 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)

EJEMPLO 23**Síntesis del compuesto 23**

El compuesto 18 (100 mg, 0.392 mmol) y paraformaldehído (26 mg, 0.86 mmol) se disolvieron en MeOH y después se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. NaBH₃CN (54 mg, 0.86 mmol) se añadió a esto y luego AcOH (0.5 ml) se añadió a esto, seguido por agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Agua y MC se añadieron a esto para la extracción y una capa de MC se trató con MgSO₄, se filtró a través de gel de sílice, y luego se evaporó con vacío. Para la recristalización, EA/Hex se usó.

30 mg (27%)

¹H RMN (300 MHz, pequeña cantidad de CDCl₃+DMSO-d₆) δ 12.82 (brs, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.15-3.06 (m, 7H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 6H)

EJEMPLOS 24, 25, y 26**Síntesis de los compuestos 24, 25, y 26****EJEMPLOS 24, 25 y 26**

H₂SO₄ se enfrió en un baño de hielo y luego el compuesto 1 (1.76 g, 7.8 mmol) se añadió a esto. HNO₃ (90%) (0.44 ml, 9.33 mmol) se añadió lentamente a esto y luego se agitó adicionalmente durante 30 minutos. La solución de reacción se vació en hielo y un sólido se separó por filtración. El sólido se lavó con agua destilada y EA.

Sólido color naranja 1.8 g (85%)

EJEMPLO 24

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 13.62 (br, s, 1H), 8.45-8.44 (m, 2H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.7 Hz, 3H)

El compuesto 2 se disolvió en EA (63 ml), y luego Pd/C al 5% (0.34g, 10% mol) se añadió a esto, seguido por agitación durante una hora en una atmósfera de

hidrógeno. Después de la filtración con Celite, la purificación se realizó a través de recristalización.

Sólido índigo (*rendimiento cuantitativo*)

5

EJEMPLO 25

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.81 (br, s, 2H), 2.67 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.26-1.21 (m, 3H)

HF-Piridina (2 ml) se añadió a un tubo cónico y el compuesto 18 (100 mg, 0.392 mmol) se añadió a esto a 0°C, y luego se agitó durante 15 minutos. NaNO_2 (38 mg, 0.549 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a 110°C, el producto de reacción se enfrió. Agua y MC se añadieron a esto para la extracción, y una capa de MC se trató con MgSO_4 y se filtró a través de gel de sílice, seguido por evaporación con vacío. Para la recristalización, EA/Hex se usó.

59 mg (58%)

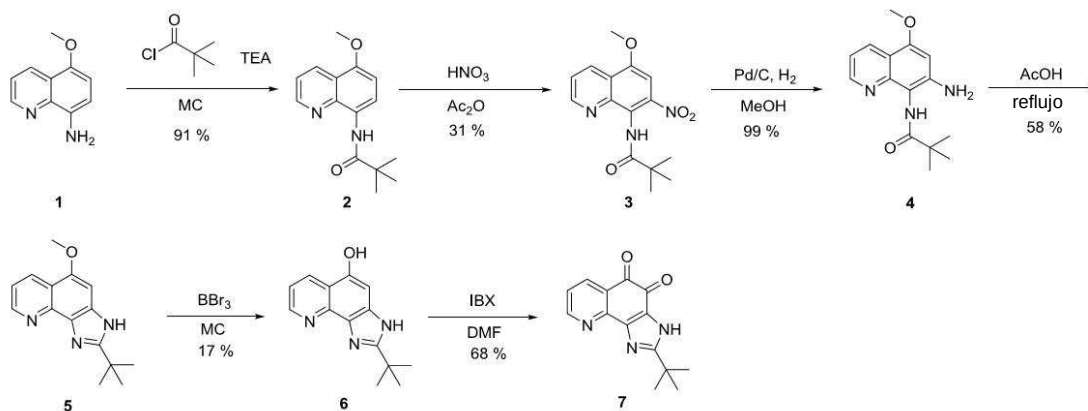
EJEMPLO 26

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 + DMSO-d_6) δ 13.28 (brs, 1H), 7.95 -7.91 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 8.1 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.8 Hz, 2.7 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

EJEMPLO 27

Síntesis del compuesto 27

25



30

35

1->2

El compuesto 1 (5-metoxiquinolin-8-amina, 4.5 g, 25.83 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (125 ml), y luego trietilamina (2.16 ml, 77.50 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 10 minutos. Cloruro de pivaloilo (2.9 ml, 31.00 mmol) se añadió lentamente al producto de reacción y luego se agitó durante 10 minutos. El producto de reacción se templó con una solución acuosa de NaHCO_3 y luego una capa orgánica se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 tres veces. Una capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y

40

se filtró, y luego se evaporó con vacío. Un sólido se extrajo por recristalización usando EA y hexano se filtró y luego se secó, obteniendo de este modo el compuesto 2 (6.05 g, 91%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (br s, N-H, 1H), 8.83-8.82 (dd, J = 4.2, 1.8Hz, 1H), 8.74-8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59-8.56 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.46-7.42 (dd, J = 8.4, 4.2Hz, 1H), 6.85-6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)

2->3

El compuesto 2 (3.0 g, 11.61 mmol) se disolvió en Ac_2O (240 ml) y luego se agitó durante 20 minutos en un baño de hielo. HNO_3 (0.58 ml, 12.19 mmol) se añadió lentamente al producto de reacción. Después del templado con metanol, se realizó la evaporación con vacío. Un producto de reacción concentrado se disolvió en EA y luego se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 varias veces. Una capa de EA se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, y luego se evaporó con vacío. Un producto de reacción concentrado se disolvió al máximo, y luego se filtró a través de cromatografía de columna corta de sílice y se lavó con MC para remover la mancha $R_f=0.3$. El filtrado se evaporó con vacío y un sólido se extrajo por recristalización usando MC y hexano se filtró y se secó. Como resultado, el compuesto 3 (1.2 g, 34%) se obtuvo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (br s, N-H, 1H), 8.94-8.91 (dd, J = 4.2, 1.5Hz, 1H), 8.58-8.54 (dd, J = 8.4, 1.5Hz, 1H), 7.60-7.55 (dd, J = 8.4, 4.2Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)

3->4

El compuesto 3 (1.0 g, 3.30 mmol) se disolvió en MeOH/MC (33 ml/33 ml) y luego Pd/C al 5% (0.35 g, 0.165 mmol) se añadió a esto. El producto de reacción se desgasificó, y luego 1 atmósfera de H_2 se suministró a esto, seguido por agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Pd/C se removió a través de filtración con celite y luego cromatografía de columna corta en sílice se realizó para remover impurezas. Posteriormente, evaporación con vacío se realizó, obteniendo de este modo el compuesto 4 (0.9 g, rendimiento del 99%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (br s, N-H, 1H), 8.71-8.69 (dd, J = 4.2, 1.5Hz, 1H), 8.37-8.33 (dd, J = 8.4, 1.5Hz, 1H), 7.18-7.13 (dd, J = 8.4, 4.2Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.98 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)

4->5->6

El compuesto 4 (950 mg, 3.476 mmol) se disolvió en AcOH (70 ml) y luego se reflujoó durante 12 horas. AcOH se removió al máximo a través de evaporación con vacío (compuesto crudo 5). Un producto de reacción concentrado se disolvió en 48% HBr ac (35 ml) y luego se reflujoó durante 12 horas. La temperatura del producto de reacción se disminuyó usando un baño de hielo y luego su pH se ajustó a 7 usando una solución acuosa 2N NaOH. Los sólidos extraídos se filtraron y se lavaron con agua varias veces. Un sólido obtenido se secó, obteniendo de este modo el compuesto 5 (710 mg, 84%, rendimiento del paso 2).

El compuesto 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.29 (br s, N-H, 1H), 8.83 (d, J = 4.5Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.41-7.36 (dd, J = 8.4, 4.5Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)

El compuesto 6 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.87-8.86 (dd, J = 4.5, 1.5Hz, 1H), 8.69-8.66 (dd, J = 8.4, 1.5Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.40 (dd, J = 8.4, 4.5Hz, 1H), 1.57 (s, 9H)

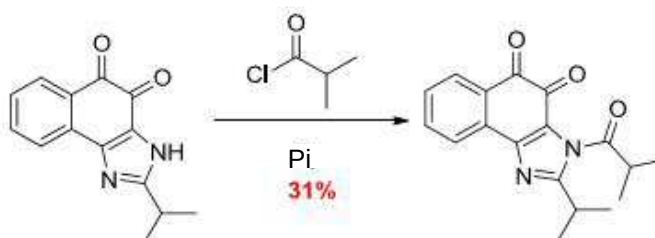
6->7

El compuesto 6 (700 mg, 2.9 mmol) se disolvió en DMF (60 ml), y luego la temperatura de una solución de producto de reacción se disminuyó usando un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. 47% IBX (4.15 g, 10.4 mmol) se añadió al producto de reacción y se agitó durante 10 minutos. El producto de reacción se diluyó con EA y luego se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 varias veces. Una capa de EA se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, y luego se evaporó con vacío. Un producto de reacción concentrado se recristalizó usando EA y hexano, obteniendo de este modo el compuesto 7 (500 mg, 68%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85-8.83 (dd, J = 4.8, 1.5Hz, 1H), 8.28-8.25 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.37-7.33 (dd, J = 7.8, 4.8Hz, 1H), 1.54 (s, 9H)

EJEMPLO 28

Síntesis del compuesto 28



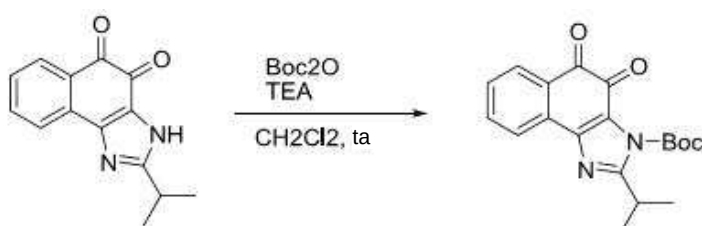
En un baño de hielo, el compuesto 1 (0.1 g, 0.42 mmol) se disolvió en piridina (0.84 ml, 0.5 M). Cloruro de isobutilo (53 μl , 0.5 mmol) se añadió lentamente a esto y luego se agitó durante una hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de agregar MC y agua destilada a esto una solución de reacción, se realizó una extracción varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color naranja 41 mg (31%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.06 (m, 2H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

EJEMPLO 29

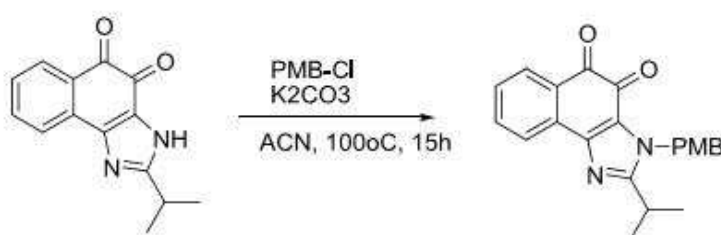
Síntesis del compuesto 29



SM (500 mg, 2.081 mmol) se disolvió en THF (0.2 M, 10 ml), y luego TEA (0.44 ml, 3.121 mmol), di-terc-butildicarbonato (0.52 ml, 2.289 mmol), y DMAP (50 mg) se añadieron consecutivamente a esto, seguido por agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. Después de la destilación con vacío, 594 mg de un sólido color naranja claro (84%) se obtuvo a través de cromatografía de columna corta. (Hex:EA=5:1).

EJEMPLO 30

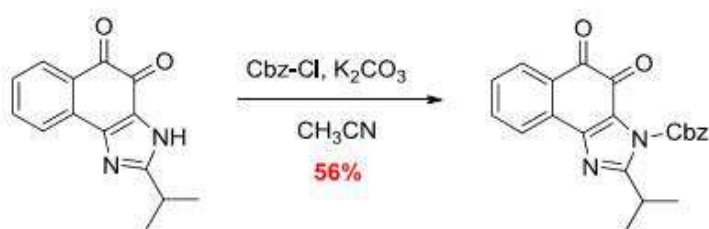
Síntesis del compuesto 30



CAN (6.2 ml, 0.2 M) y K₂CO₃ (518 mg, 3.747 mmol) se añadieron a SM (300 mg, 1.249 mmol) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, PMB-Cl se añadió a esto y se reflujo mientras se agitó durante 15 horas. Agua se añadió al producto de reacción y luego el producto de reacción se extrajo usando EA. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego un filtrado se evaporó con vacío. Para la recristalización, Hex/EA se usó, obteniendo de este modo 400 mg de un sólido color naranja (89%).

EJEMPLO 31

Síntesis del compuesto 31



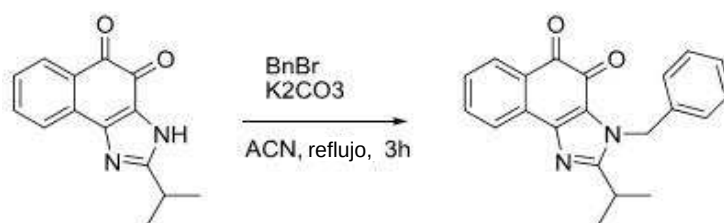
En un baño de hielo, compuesto 1 (0.5 g, 2.08 mmol) se disolvió en CH₃CN (10 ml). K₂CO₃ (0.9 g, 6.24 mmol) se añadió a esto y luego se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Cloroformato de bencilo (0.36 ml, 1.2 mmol) se añadió a esto y luego se reflujo por 21 horas. EA y agua destilada se añadieron a esto y luego se lavaron varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice.

Sólido rojo 0.44 g (56%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.01 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.41-7.15 (m, 6H), 5.59 (s, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)

EJEMPLO 32

Síntesis del compuesto 32

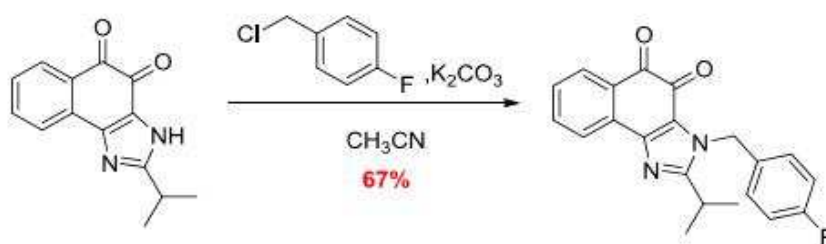


CAN (2 ml, 0.2 M) se añadió a SM (100 mg, 0.413 mmol). K₂CO₃ (172 mg, 1.248 mmol) y bromuro de bencilo (59 µl, 0.499 mmol) se añadieron consecutivamente a esto y se reflujo mientras se agitó durante 3 horas. Después de la neutralización con EA y agua, una capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se destiló con vacío, y luego se filtró a través de gel de sílice. Un filtrado se purificó mediante recristalización en éter. Rendimiento de 110 mg (80%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.26 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)

EJEMPLO 33

Síntesis del compuesto 33



El compuesto 1 (0.2 g, 0.83 mmol) se disolvió en CH₃CN (8.5 ml). K₂CO₃ (0.35 g, 2.5 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Cloruro de 4-fluorobencilo (0.12 ml, 1.0 mmol) se añadió a esto y luego se reflujo

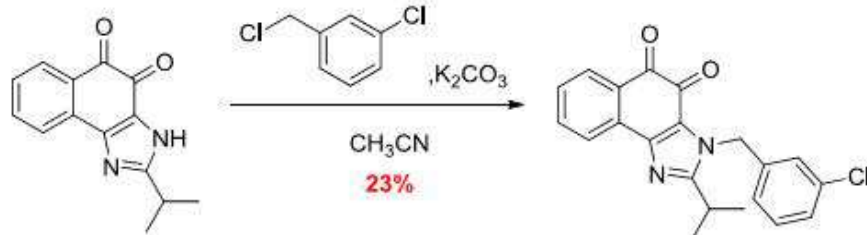
durante 4 horas. EA y agua destilada se añadieron a esto y luego se lavaron varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

Sólido color naranja brillante 0.19 g (67%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03-8.00 (m, 2H), 7.61-7.07 (m, 6H), 5.54 (s, 2H), 3.08-3.04 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)

EJEMPLO 34

Síntesis del compuesto 34



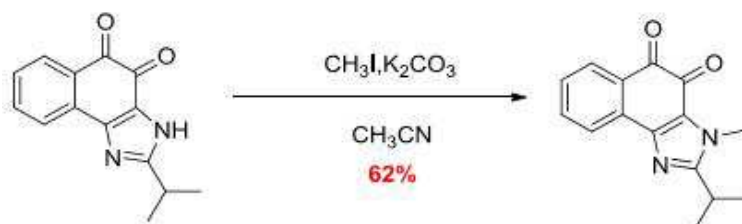
El compuesto 1 (0.2 g, 0.83 mmol) se disolvió en CH_3CN (8.5 ml). K_2CO_3 (0.35 g, 2.5 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Cloruro de 3-clorobencilo (0.13 ml, 1.0 mmol) se añadió a esto y luego se reflujo durante 4 horas. EA y agua destilada se añadieron a esto y luego se lavaron varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice.

Sólido rojo 69 mg (23%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04-8.01 (m, 2H), 7.63-7.04 (m, 6H), 5.56 (s, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)

EJEMPLO 35

Síntesis del compuesto 35



El compuesto 1 (0.2 g, 0.83 mmol) se disolvió en CH_3CN (8.5 ml). K_2CO_3 (0.35 g, 2.5 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Yodometano (65 μl , 1.0 mmol) se añadió a esto y luego se agitó durante 2 horas a 80°C . EA y agua destilada se añadieron a esto y se lavó varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice.

Sólido rojo 0.13 g (62%)

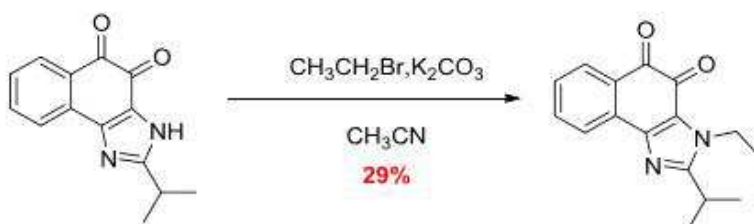
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.94 (m, 2H), 7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.11-3.06 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)

5

EJEMPLO 36

Síntesis del compuesto 36

10



15

El compuesto 1 (0.2 g, 0.83 mmol) se disolvió en CH_3CN (8.5 ml). K_2CO_3 (0.35 g, 2.5 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 10 minutos a 80°C . Una solución de reacción se enfrió a 40°C , y luego bromuro de etilo (75 μl , 1.0 mmol) se añadió a esto y se agitó además a 80°C durante 19 horas. EA y agua destilada se añadieron a esto y luego se lavaron varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice.

20

Sólido rojo 64 mg (29%)

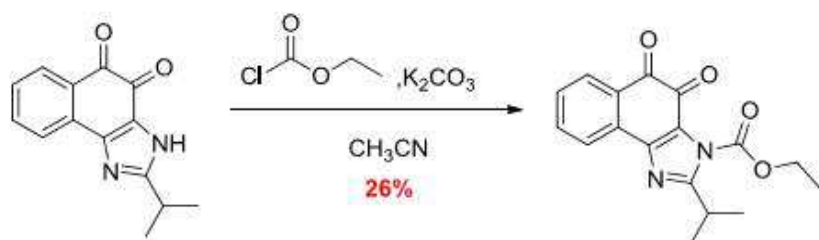
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.98 (m, 2H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 6.9 Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.10-3.06 (m, 1H), 1.44-1.42 (m, 9H)

25

EJEMPLO 37

Síntesis del compuesto 37

30



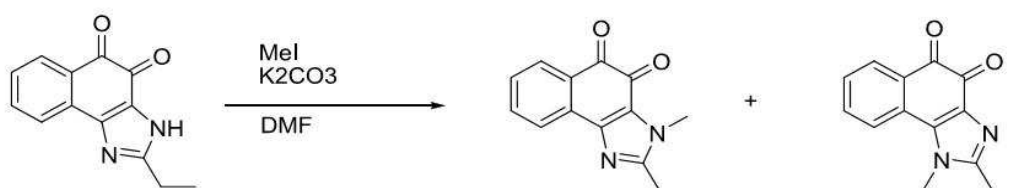
35

El compuesto 1 (0.2 g, 0.83 mmol) se disolvió en CH_3CN (8.5 ml). K_2CO_3 (0.35 g, 2.5 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Cloroformiato de etilo (0.11 ml, 1.16 mmol) se añadió a esto seguido por el reflujo durante 30 minutos. Posteriormente, se realizó un lavado con EA y agua destilada varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice.

40

Sólido rojo 67 mg (26%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09-8.05 (m, 2H), 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)

EJEMPLOS 38 y 39**Síntesis de los compuestos 38 y 39****EJEMPLOS 38 y 39****EJEMPLO 38****2-etil-3-metil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona****EJEMPLO 39****2-Etil-1-metil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona**

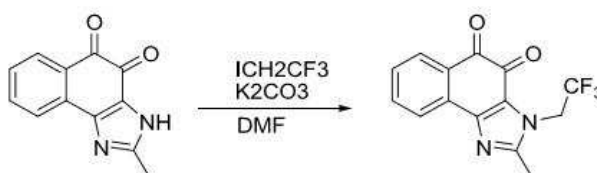
2-Etil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona (700 mg, 3.097 mmol) se disolvió en CAN. K_2CO_3 (1.28 g, 9.29 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, y luego MeI (0.27 ml, 4.33 mmol) se añadió a esto y se reflujo con agitación durante una hora. EA/ H_2O se añadió al producto de reacción para la extracción, y luego una capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se destiló con vacío. Finalmente, se realizó cromatografía de columna corta, obteniendo de este modo el compuesto como sigue. Ejemplo 38: 620 mg (83%), ejemplo 39: 3 mg (4%)

EJEMPLO 38

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)

EJEMPLO 39

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

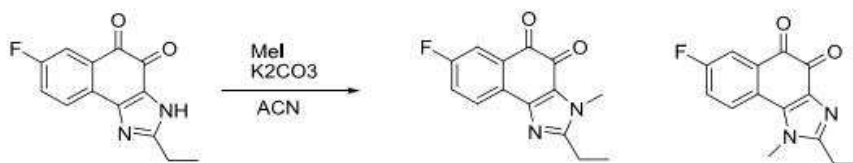
EJEMPLO 40**Síntesis del compuesto 40**

EJEMPLO 40**2-Etil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona**

5
2-Etil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona (80 mg, 0.354 mmol) se disolvió en DMF (1.75 ml, 0.2 M), y luego K_2CO_3 (98 mg, 0.708 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 30 minutos. ICH_2CF_3 (0.35 ml, 1 M) se añadió a esto y reaccionó durante 16 horas a 120°C. EA/ H_2O se añadió al producto de reacción para la extracción y luego una capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se destiló con vacío. Finalmente, después de la
10 cromatografía de columna corta, se realizó una separación usando TLC prep. Cantidad obtenida: 2 mg (2%).

EJEMPLO 40

15
 ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.00 (brs, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

EJEMPLOS 41 y 42**Síntesis de los compuestos 41 y 42**

Ejemplo 41 Ejemplo 42

EJEMPLO 41**2-Etil-7-fluoro-3-metil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona****EJEMPLO 42****2-Etil-7-fluoro-1-metil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona**

35 CAN se añadió al compuesto 26 (620 mg, 2.541 mmol) y K_2CO_3 (1.05 g, 7.623 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. MeI (0.2 ml, 3.557 mmol) se añadió a esto, y luego se agitó durante 3 horas 40 minutos y se reflujo. $NaHCO_3$ acuoso se añadió a esto y luego EA se añadió a esto para la extracción. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, y luego se filtró y se destiló con vacío. Una solución concentrada se separó mediante
40 cromatografía de columna. Ejemplo 41: 2-Etil-7-fluoro-3-metil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-

diona : 580 mg (88%), Ejemplo 42: 2-Etil-7-fluoro-1-metil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona: 10 mg (2%)

EJEMPLO 41

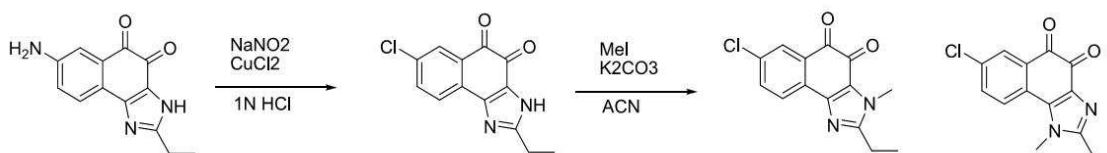
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.92 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

EJEMPLO 42

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.82 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

EJEMPLOS 43, 44, y 45

Síntesis de los compuestos 43, 44, y 45



EJEMPLOS 45, 43 y 44

Paso 1: 7-cloro-2-etil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona (compuesto 45)

1N HCl (68 ml, 0.1 M) se añadió a 7-amino-2-etil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona (1.65 g, 6.846 mmol). En un baño de hielo, N₂ se usó para la sustitución. NaNO₂ (661 mg, 9.585 mmol) incluyendo 6.8 ml de agua destilada se añadió a la solución y luego se agitó durante 10 minutos. 3.4 ml de agua destilada se añadió a CuCl₂ (5.8 g, 34.23 mmol) y se disolvió, y luego una solución de producto de reacción se añadió a la solución. El producto de reacción reaccionó durante 2 horas a 60°C. Una capa orgánica se extrajo usando EA se secó sobre MgSO₄, y luego se filtró a través de gel de sílice y se destiló con vacío. Una solución concentrada se recrystalizó usando EA/Hex y luego se filtró para obtener un compuesto objetivo. 600 mg (34%)

Paso 2:

Compuesto 43: 7-Cloro-2-etil-3-metil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona,

Compuesto 44: 7-Cloro-2-etil-1-metil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

ACN se añadió a compuesto 45 (100mg, 0.383mmol) y K₂CO₃ (159 mg, 1.149 mmol) y se agitó durante 3 minutos a temperatura ambiente. MeI (33 ul, 0.536 mmol) se añadió a esto, y luego se agitó durante 2 horas y se reflujo. NaHCO₃ acuoso se añadió a esto y luego EA se añadió a esto para la extracción. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y

luego se filtró y se destiló con vacío. Una solución concentrada se separó usando una columna. Compuesto 43: 80 mg (76%), compuesto 44: 4 mg (4%)

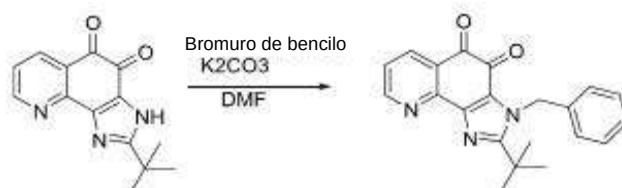
Compuesto 43: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

Compuesto 44: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

Compuesto 45: ^1H RMN (300 MHz, pequeña cantidad de $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$) δ 13.23 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.84 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H)

EJEMPLO 46

Síntesis del compuesto 46



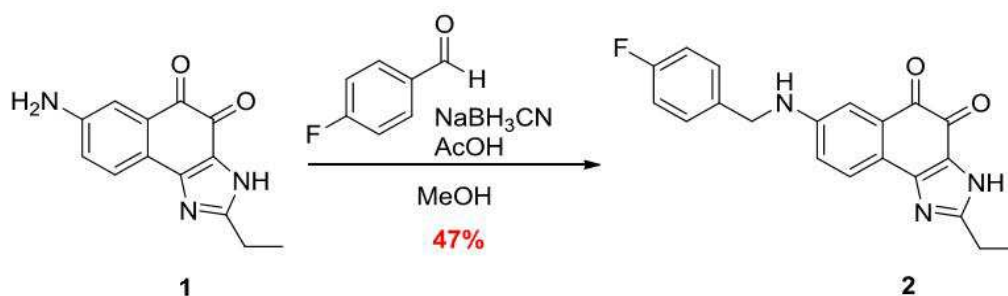
Compuesto 46: 3-bencil-2-terc-butil-3H-imidazo[4,5-h]quinolina-4,5-diona

DMF (3.9 ml, 0.1 M) se añadió a 2-terc-butil-3H-imidazo[4,5-h]quinolina-4,5-diona (100 mg, 0.392 mmol) y K_2CO_3 (163 mg, 1.176 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Bromuro de bencilo (56 μl , 0.47 mmol) se añadió a esto y luego reaccionó durante 2 horas a 90°C . NaHCO_3 acuoso se añadió a esto y luego EA se añadió a esto para la extracción. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y luego se filtró y se destiló con vacío. Una solución concentrada se separó usando una columna. 7 mg (5%)

Compuesto 46: ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.77 (dd, $J = 5.1$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.8$ Hz, 5.1 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 1.34 (s, 9H)

EJEMPLO 47

Síntesis del compuesto 47



Compuesto 25

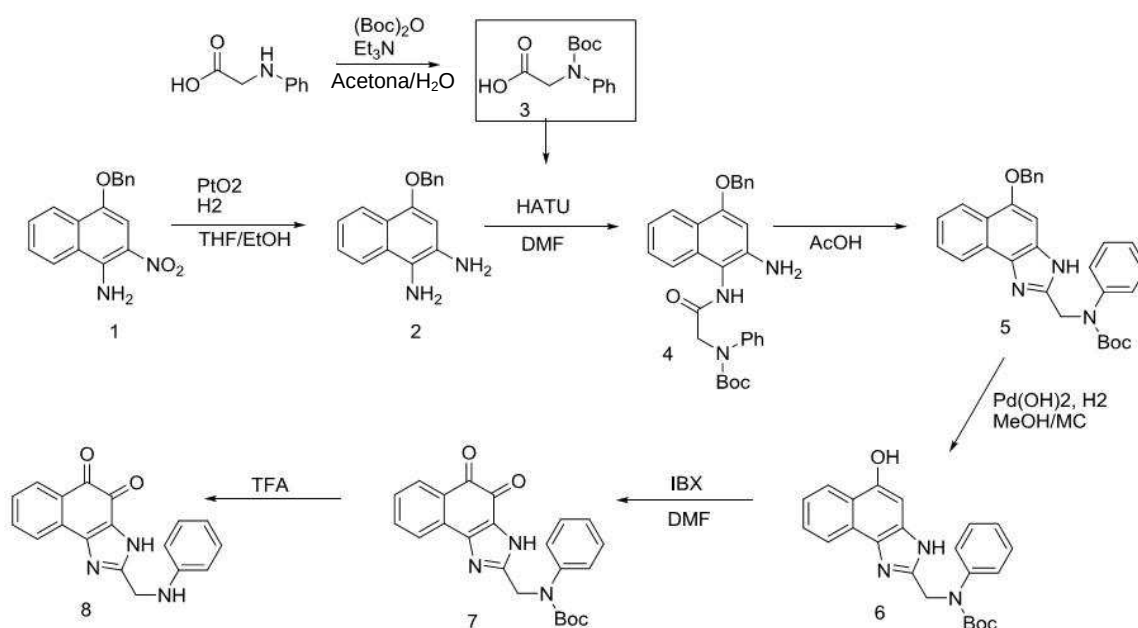
El Compuesto 25 (0.2 g, 0.83 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (89 μ l, 0.83 mmol) se disolvieron en MeOH (8.5 ml) y luego se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. NaBH_3CN (62.5 mg, 0.995 mmol) se añadió a esto y se agitó además durante 5 minutos, y luego AcOH (1.3 ml, 0.65 M) se añadió a esto. La solución de reacción se agitó además durante 5 minutos a la misma temperatura. La solución de reacción se vació en hielo y NaHCO_3 saturado acuoso y EA se añadieron a esto para la extracción. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color índigo 0.135 g (47%)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12.98 (br, s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.97 (br, s, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

EJEMPLOS 48 Y 49

Síntesis de los compuestos 48 y 49



Ejemplo 49

Ejemplo 48

Compuesto 3

11 ml de una mezcla de acetona y agua en una relación de 1:1 se añadió ácido 2-(fenilamino)acético (2 g, 13.23 mmol). Et_3N (5.76 ml, 41.01 mmol) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (8.7 g, 39.69 mmol) se añadieron a esto mientras se agita. El producto de reacción reaccionó durante 19 horas a temperatura ambiente. EA se añadió a esto, y luego una capa de EA se separó y se desechó. 1N HCl se añadió a una capa acuosa y luego EA se añadió a esto para la extracción. Una capa de EA se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró a través de gel de sílice. Finalmente, el lavado se realizó usando MC/MeOH, 10:1, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 2.48 g (75%)

Compuesto 4

EtOH (6.7 ml, 0.2 M) y THF (6.7 ml, 0.2 M) se añadieron a 4-(benciloxi)-2-nitronaftalen-1-amina (400 mg, 1.359 mmol), y luego PtO_2 se añadió a esto, la desgasificación se realizó, seguido de la sustitución con H_2 . La agitación se realizó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego la filtración se realizó. Ácido 2-(ter-butoxicarbonil (fenil)amino)acético (tres veces, 444 mg, 1.767 mmol), DMF (2 ml), y HATU (723 mg, 1.903 mmol) se añadieron al filtrado en una dirección, seguido por agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. El radical ácido agitado se añadió a un filtrado y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. NaHCO_3 acuoso se añadió al producto de reacción y luego EA se añadió a esto para la extracción. La capa EA se deshidrató al añadir MgSO_4 a esto, y se filtró. Después de la destilación con vacío, la cromatografía de columna se usó para obtener un compuesto objetivo. 253 mg (37%)

Compuesto 5

AcOH (6.4 ml, 0.08 M) se añadió a 2-(2-amino-4-(benciloxi)naftalen-1-ilamino)-2-oxoetil (fenil)carbamato de terc-butilo (253 mg, 0.509 mmol) y luego reaccionó durante 1 hora a 80°C . Después de terminar la reacción, AcOH se removió de esto mediante destilación con vacío y luego NaHCO_3 acuoso se añadió a esto para la neutralización. MC se añadió a esto para la extracción, y luego MgSO_4 se añadió a una capa de MC, deshidrató, y luego se filtró. Posteriormente, la destilación con vacío se realizó. La recristalización se realizó usando Hex/EA, obteniendo de este modo 150 mg de un compuesto objetivo (62%).

Compuesto 6

EtOH (2 ml) y MC (2 ml) se añadieron a (5-(benciloxi)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-2-il)metil (fenil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0.132 mmol) y luego 10 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ se añadió a esto. Después de desgasificar, la sustitución se realizó usando H_2 , seguido por agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de filtrar a través de Celite, el filtrado se destiló con vacío y se purificó por cromatografía de columna, obteniendo de este modo un compuesto. 42 mg (82%)

EJEMPLO 48

DMF (1 ml, 0.1 M) se añadió a (5-hidroxi-3H-nafto[2,1-d]imidazol-2-il)metil (fenil)carbamato de terc-butilo (40 mg, 0.103 mmol) y luego IBX (67 mg, 0.113 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. NaHCO_3 se añadió a EA para la extracción. Una capa de EA se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se destiló con vacío, y se separó usando TLC prep, obteniendo de este modo 11 mg de un compuesto objetivo (27%).

EJEMPLO 48

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)

5

EJEMPLO 49

TFA (2 ml, 0.09 M) se añadió a **ejemplo 48** (70 mg, 0.174 mmol) y luego reaccionó durante 20 minutos a 50°C . NaHCO_3 acuoso se añadió a esto para la neutralización y luego se extrajo usando MC. Una capa de MC se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se destiló con vacío, y luego se filtró a través de sílice, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 14 mg (27%)

15

EJEMPLO 49

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)

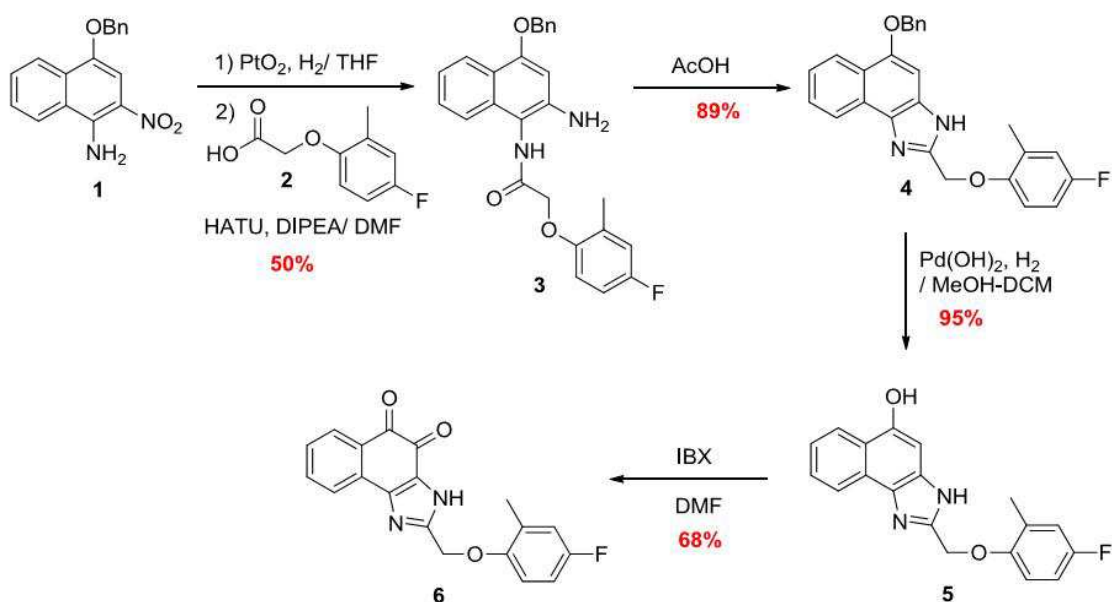
20

EJEMPLO 50**Síntesis del compuesto 50**

25

30

35



El compuesto **1** (0.4 g, 1.36 mmol) y PtO_2 (26 mg) se disolvieron en THF (3 ml) y luego se agitaron durante una hora en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto **2** (0.2 g, 1.09 mmol) y HATU (0.41 g, 1.09 mmol) se disolvieron en DMF (5.5 ml) y luego se agitaron durante 5 minutos, y luego el compuesto **1** se filtró a través de Celite (MC 20 ml) en la solución de reacción. DIPEA (0.17 ml, 2.72 mmol) se añadió a la solución de reacción y se agitó durante 1.5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una solución saturada acuosa NaHCO_3 y una solución acuosa saturada de NaCl se añadieron a esto y se realizó la extracción usando EA. Posteriormente, una capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marfil 0.29 g (50%)

El compuesto **3** (0.29 g, 0.67 mmol) se disolvió en AcOH (9.6 ml) y luego se refluyó durante 30 minutos. Hielo se vació en una solución de reacción y la neutralización se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso, y luego la extracción se realizó usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marfil 0.25 g (89%)

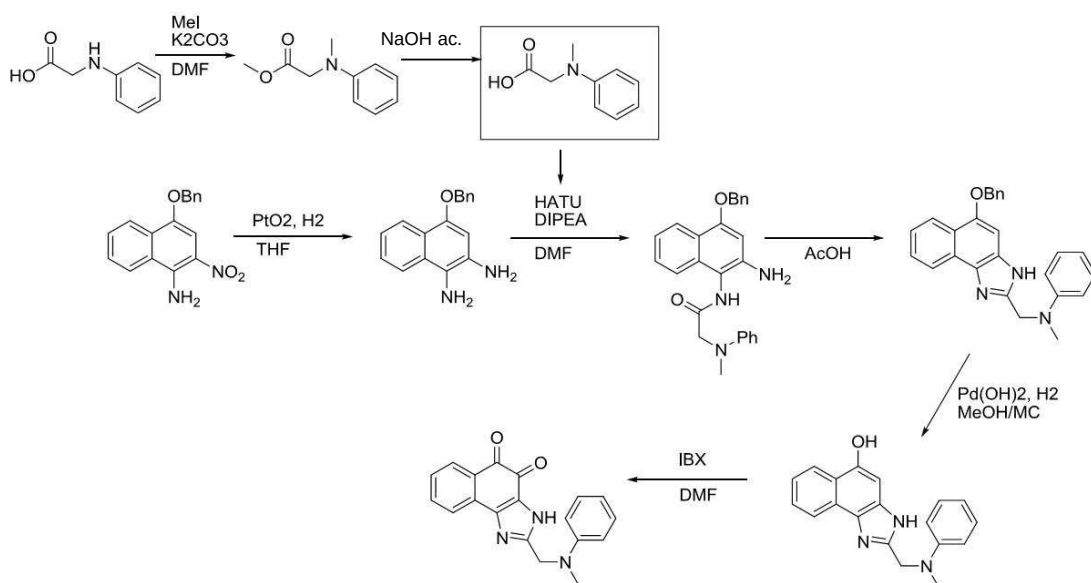
El compuesto **4** (0.24 g, 0.58 mmol) se disolvió en MeOH (6 ml) y MC (3 ml) y luego $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% en peso) (24 mg, 10% en peso) se añadió a esto. Una solución de reacción se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno y luego se filtró a través de Celite. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marfil 0.18 g (95%)

En un baño de hielo, el compuesto **5** (0.16 g, 0.5 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y luego IBX (0.35 g, 0.6 mmol) se añadió a esto. La reacción se realizó por una hora a temperatura ambiente y luego la extracción se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso y EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color naranja 0.11 g (68%)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 13.88 (br, s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)

EJEMPLO 51**Síntesis del compuesto 51**2-(Metil (fenil)amino)acetato de metilo

DMF (50 ml, 0.2 M) se añadió a ácido 2-(fenilamino)acético (1.5 g, 9.923 mmol) y K₂CO₃ (4.1 g, 29.769 mmol) y MeI (1.36 ml, 21.831 mmol) se añadieron consecutivamente a esto. El producto de reacción se agitó durante 3 horas a 60°C. Agua destilada se añadió a esto y se realizó la extracción usando EA. Una capa de EA se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se destiló con vacío. Un compuesto objetivo se obtuvo mediante separación de columna. 1.5 g (84%)

Ácido 2-(metil (fenil)amino)acético

H₂O (10 ml, 0.8 M) se añadió a NaOH (1 g, 25.11 mmol) se agitó. 2-(Metil (fenil)amino)acetato de metilo (1.5 g, 8.37 mmol) se añadió a una solución de producto de reacción y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Agua destilada y EA se añadieron a esto para remover EA y 3N HCl se añadió a una capa acuosa para ajustar el pH a 2. EA se añadió repetidamente a esto para la extracción y luego una capa de EA se extrajo usando MgSO₄, se filtró, y destiló con vacío, y luego cromatografía de columna corta se realizó, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 740 mg (54%)

N-(2-amino-4-(benciloxi)naftalen-1-il)-2-(metil (fenil)amino)acetamida

THF (3 ml, 0.5 M) se añadió a 4-(benciloxi)-2-nitronaftalen-1-amina (400 mg, 1.359 mmol) y luego PtO₂ (26 mg) se añadió a esto para la desgasificación. Posteriormente, la sustitución se realizó usando H₂. Un producto de reacción a temperatura ambiente se agitó durante 3 horas y luego se filtró. Ácido 2-(metil (fenil)amino)acético (187 mg, 1.133 mmol), DMF (6 ml), y HATU (430 mg, 1.133 mmol) se añadieron al filtrado en una dirección, seguido por agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. El radical de ácido agitado se añadió a un filtrado y DIPEA (0.39 ml, 2.266 mmol) se añadió a esto, y luego la agitación se

realizó durante 1 hora a temperatura ambiente . NaHCO₃ acuoso se añadió al producto de reacción y luego EA se añadió a esto para la extracción. MgSO₄ se añadió a una capa de EA para deshidratación, se filtró, se destiló con vacío, y luego una recristalización se realizó usando EA/Hex, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 257 mg (55%)

5

2-((metil (fenil)amino)metil)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-5-ol

AcOH (10 ml) se añadió a N-(2-amino-4-(benciloxi)naftalen-1-il)-2-(metil (fenil)amino)acetamida (240 mg, 0.583 mmol) y se agitó durante 1 hora a 90°C. El producto de reacción se destiló con vacío, y luego NaHCO₃ acuoso se añadió a esto para neutralización y EA se vació en éste para la extracción. Una capa de EA se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se destiló con vacío. MeOH (2 ml) y MC (1 ml) se vació sobre la solución concentrada y Pd (OH)₂ se añadió a esto. Después de la desgasificación, la sustitución se realizó usando H₂ y luego se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. Después del filtrado a través de Celite, la recristalización se realizó usando EA/Hex, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 180 mg (95%)

Compuesto 51: 2-((metil (fenil)amino)metil)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

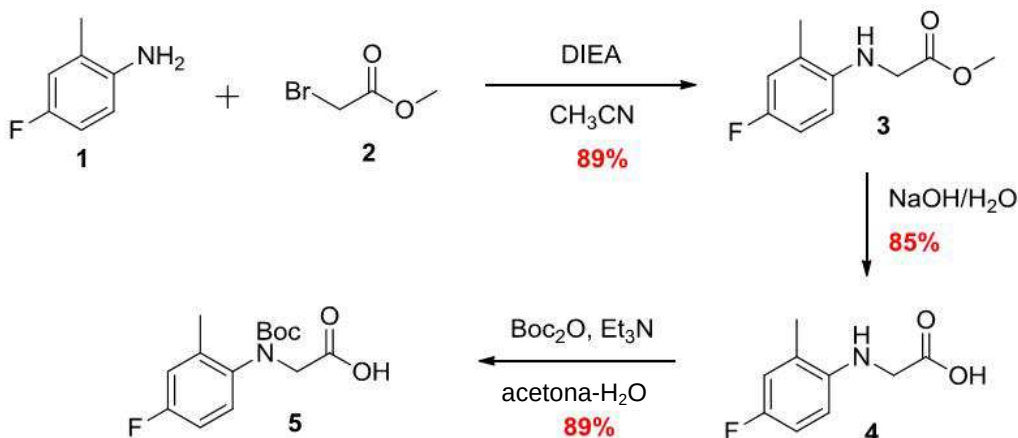
DMF (5.9 ml, 0.1 M) se añadió a 2-((metil (fenil)amino)metil)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-5-ol (180 mg, 0.593 mmol), y luego IBX (354 mg, 0.652 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 16 horas a temperatura ambiente . NaHCO₃ se añadió a EA para la extracción. Una capa de EA se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se destiló con vacío, y luego la recristalización se realizó usando Hex/EA, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 60 mg (32%)

Compuesto 51: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.09 (s, 3H)

EJEMPLOS 52 y 53

Síntesis de los compuestos 52 y 53

30



40

CH₃CN (8 ml) se disolvió en el compuesto 1 (4-fluoro-2-metilanilina, 1 g, 7.99

mmol) y luego DIPEA (2.85 ml, 16.38 mmol) se añadió a esto. El producto de reacción se calentó a 60°C y luego el compuesto **2** (Metilbromoacetato, 0.76 ml, 7.99 mmol) se añadió a esto. Después de agitar durante 4 horas y filtrar con vacío a la misma temperatura, agua destilada y EA se añadieron a esto y se realizó la extracción varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego la purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Líquido color naranja 1.41 g (89%)

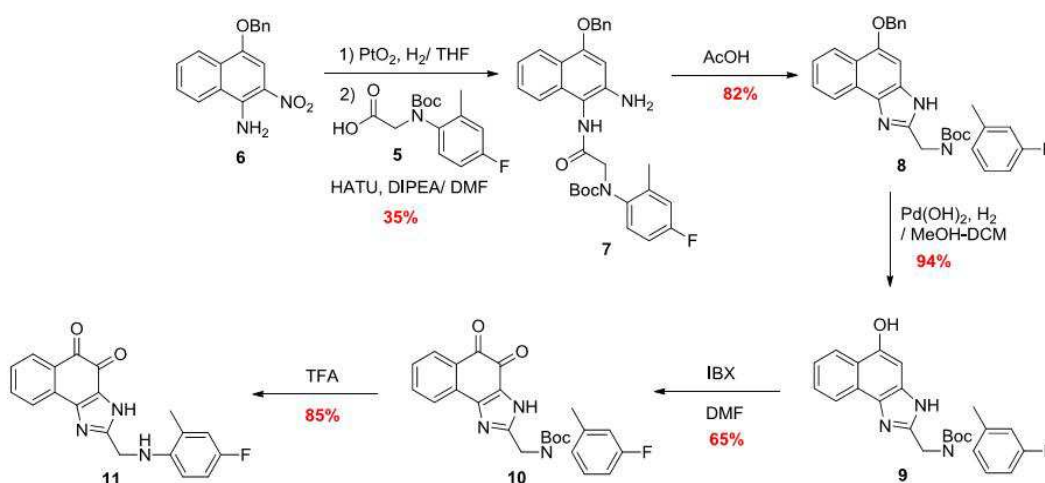
Una solución acuosa al 10 % en peso de NaOH (0.4 g/4 ml) se añadió al compuesto **2** (1.3 g, 6.59 mmol). La solución de reacción se calentó a 70°C y luego se agitó adicionalmente durante dos horas a la misma temperatura. La solución de reacción se vació en hielo y su pH se ajustó a aproximadamente 2 usando una solución acuosa 1 M de HCl. La extracción se realizó usando EA varias veces, y luego la capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido blanco 1.03 g (85%)

En un baño de hielo, el compuesto **4** (0.9 g, 4.91 mmol) se disolvió en acetona-H₂O (8.2 ml, 1:1) y luego Et₃N (2.2 ml, 15.23 mmol) se añadió a esto. Boc₂O (3.4 ml, 14.74 mmol) se añadió a esto a la misma temperatura y luego se agitó durante 22.5 horas a temperatura ambiente. Agua destilada y EA se añadieron a una solución de reacción y una capa acuosa se lavó varias veces. Una solución acuosa 1M HCl se añadió a una capa acuosa para ajustar su pH a aproximadamente 2. La extracción se realizó usando EA varias veces, y luego la capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se recolectó de manera intacta.

Sólido blanco 1.24 g (89%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.84 (br, s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 6H)



Ejemplo 53

Ejemplo 52

El compuesto **6** (0.3 g, 1.02 mmol) y PtO₂ (20 mg) se disolvieron en THF (2 ml)

y luego se agitaron durante 2.5 horas en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto **5** (0.375 g, 1.325 mmol) y HATU (0.504 g, 1.325 mmol) se disolvió en DMF (6 ml) y se agitó durante 5 minutos, y luego una solución del compuesto **6** se filtró a través de Celite en la solución de reacción. DIPEA (0.36 ml, 2.04 mmol) se añadió a una solución de reacción y se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Una solución saturada acuosa NaHCO_3 y una solución acuosa saturada de NaCl se añadieron a esto y se realizó la extracción usando EA. Posteriormente, una capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

10 Sólido blanco 0.19 g (35%)

El compuesto **7** (0.24 g, 0.453 mmol) se disolvió en AcOH (6.5 ml) y luego se agitó durante 30 minutos a 80°C . La solución de reacción se vació en hielo y se neutralizó usando NaHCO_3 saturado acuoso, y luego la extracción se realizó usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marfil 0.19 g (82%)

El compuesto **8** (0.19 g, 0.037 mmol) se disolvió en MeOH (3.7 ml) y MC (3.7 ml) y luego $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 % en peso) (19 mg) se añadió a esto. Una solución de reacción se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno y luego se filtró a través de Celite. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marfil 0.146 g (94%)

En un baño de hielo, el compuesto **9** (0.14 g, 0.335 mmol) se disolvió en DMF (6.7 ml) y luego IBX (0.24 g, 0.402 mmol) se añadió a esto. La reacción se realizó durante 1.5 horas a temperatura ambiente y luego extracción se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso y EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

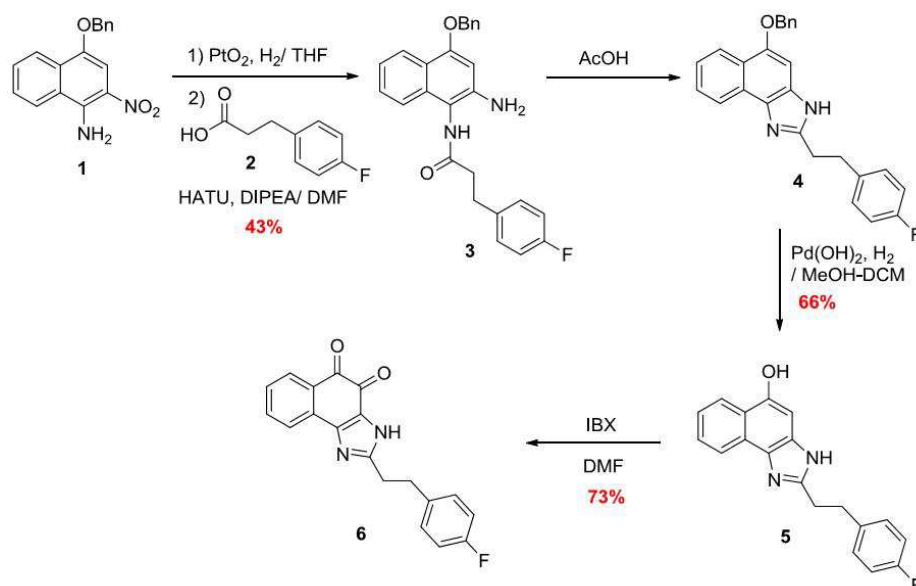
Sólido color naranja 95.4 mg (65%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 13.59 (br, s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.69 (br, s, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 2H), 4.89 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)

El compuesto **10** (62.9 mg, 0.144 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y luego se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se vació en hielo y se neutralizó usando NaHCO_3 saturado acuoso. Posteriormente, la extracción se realizó usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido rojo-marrón 41.1 mg (85%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 13.47 (br, s, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)

EJEMPLO 54**Síntesis del compuesto 54**

El compuesto **1** (0.4 g, 1.36 mmol) y PtO_2 (26 mg) se disolvieron en THF (3 ml) y luego se agitaron durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto **2** (0.18 g, 1.09 mmol), y HATU (0.41 g, 1.09 mmol) se disolvieron en DMF (6 ml) y se agitaron durante 5 minutos, y luego una solución del compuesto **1** se filtró a través de Celite en la solución de reacción. DIPEA (0.17 ml, 2.72 mmol) se añadió a la solución de reacción y se agitó durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Una solución acuosa saturada de NaCl se añadió a esto y se realizó la extracción usando EA. Posteriormente, la capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Posteriormente, la recristalización se realizó para purificación.

Sólido color marfil 0.24 g (43%)

El compuesto **3** (0.23 g, 0.55 mmol) se disolvió en AcOH (11 ml) y luego se agitó durante una hora a 80°C . La solución de reacción se vació en hielo y la neutralización se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso. Posteriormente, la extracción se realizó usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se disolvió en MeOH (5.5 ml) y MC (5.5 ml, 0.1 M). $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% en peso) (39 mg, 10 % en mol) se añadió a una solución de reacción en una atmósfera de hidrógeno por una hora y luego se filtró a través de Celite. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marfil 0.11 g (66%)

En un baño de hielo, el compuesto **5** (0.105 g, 0.344 mmol) se disolvió en DMF (7 ml) y luego IBX (0.25 g, 0.412 mmol) se añadió a esto. La reacción se realizó durante 2.5 horas a temperatura ambiente y luego la solución de reacción se vació en hielo. Una solución saturada acuosa de NaHCO_3 y EA se añadieron a esto y se realizó una extracción varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada

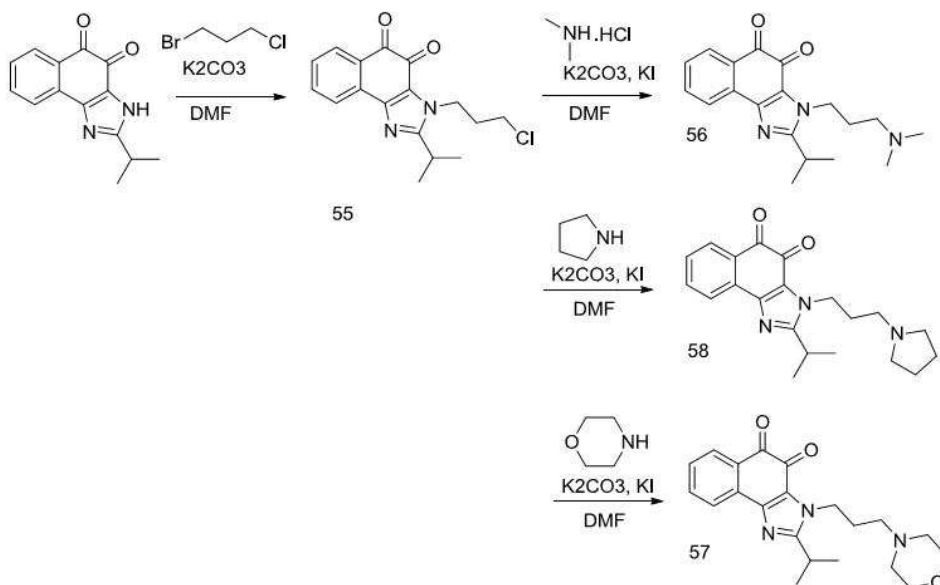
se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marrón 80.1 mg (73%)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 4H)

EJEMPLOS 55, 56, 57 y 58

Síntesis de los compuestos 55, 56, 57 y 58



Compuesto 55: 3-(3-cloropropil)-2-isopropil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

DMF (21 ml, 0.1 M) se añadió al compuesto 1 (500 mg, 2.08 mmol) y K₂CO₃ (431 mg, 3.12 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (226 μ l, 2.289 mmol) se añadieron consecutivamente a esto. El producto de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La extracción se realizó usando agua destilada y EA y luego una capa de EA se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se destiló con vacío. Posteriormente, la recristalización se realizó usando Hex/EA, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 377 mg (57%)

Compuesto 55: ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

Compuesto 56: 3-(3-(dimetilamino)propil)-2-isopropil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

DMF (1.3 ml) se añadió a 3-(3-cloropropil)-2-isopropil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona (90 mg, 0.284 mmol), y luego KI (46 mg, 0.28 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Clorhidrato de dimetilo (28 mg, 0.34 mmol) y K₂CO₃ (118 mg, 0.852 mmol) se añadieron consecutivamente a esto, seguido por agitación durante 15 horas a 50°C. NaHCO₃ acuoso se añadió a esto y se realizó la extracción al agregar EA, y luego una capa de EA se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se destiló con vacío, y luego cromatografía de columna corta se realizó, obteniendo de este modo un

compuesto objetivo. 16 mg (17%)

Compuesto 56: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50-3.25 (m, 7H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

5

Compuesto 57: 2-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

DMF (1.3 ml) se añadió a 3-(3-cloropropil)-2-isopropil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona (90 mg, 0.284 mmol), y luego KI (46 mg, 0.28 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Pirrolidina (28 μl , 0.34 mmol) y K_2CO_3 (77 mg, 0.56 mmol) se añadieron consecutivamente a esto, seguido por agitación durante 15 horas a 50°C . NaHCO_3 acuoso se añadió a esto y se realizó la extracción usando EA. Posteriormente, una capa de EA se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se destiló con vacío, y luego cromatografía de columna corta se realizó, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 26 mg (26%)

10

15

Compuesto 57: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (dd, J = 7.2 Hz, 2.4 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.57-3.54 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 6H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 6H)

20

Compuesto 58: 2-isopropil-3-(3-morfolinopropil)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

DMF (1 ml) se añadió a 3-(3-cloropropil)-2-isopropil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona (80 mg, 0.253 mmol), y luego KI (42 mg, 0.253 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Morfolina (27 μl , 0.304 mmol) y K_2CO_3 (70 mg, 0.506 mmol) se añadieron consecutivamente a esto, seguido por agitación durante 15 horas a 50°C . NaHCO_3 acuoso se añadió a esto y se realizó la extracción usando EA, y luego una capa de EA se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se destiló con vacío, y luego cromatografía de columna corta se realizó, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 26 mg (28%)

25

30

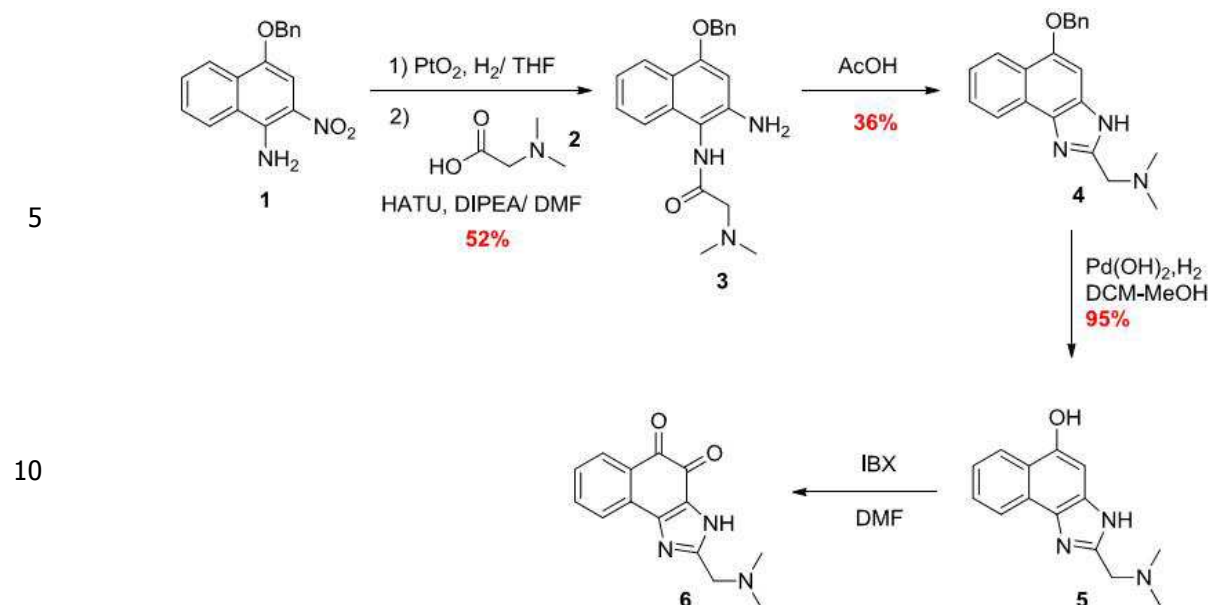
Compuesto 58: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.34-3.26 (m, 5H), 2.47-2.45 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

EJEMPLO 59

Síntesis del compuesto 59

35

40



15 El compuesto **1** (0.4 g, 1.36 mmol) y PtO_2 (26 mg) se disolvieron en THF (3 ml) y luego se agitaron durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto **2** (0.11 g, 1.09 mmol) y HATU (0.41 g, 1.09 mmol) se disolvieron en DMF (6 ml) y se agitaron durante 5 minutos, y luego una solución de reacción del compuesto **1** se filtraron a través de Celite. DIPEA (0.17 ml, 2.72 mmol) se añadió a una solución de reacción y además se agitó durante

20 5 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se vació en hielo y agua destilada y EA se añadieron a esto para la extracción. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marfil 0.24 g (52%)

25 El compuesto **3** (0.23 g, 0.645 mmol) se disolvió en AcOH (13 ml) y luego se agitó durante 2 horas a 80°C . La solución de reacción se vació en hielo, la neutralización se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso, y luego una extracción se realizó usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego la separación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Posteriormente, la purificación se realizó mediante recristalización.

30

Sólido blanco 76.1 mg (36%)

El compuesto **4** (71.4 mg, 0.215 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (2 ml) y MC (2 ml), y luego $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 % en peso) (15 mg, 10 % en mol) se añadió a esto y la agitación se realizó durante una hora en una atmósfera de hidrógeno. Posteriormente, la filtración se realizó a través de Celite (EA). La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

35

Sólido blanco 49.2 mg (95%)

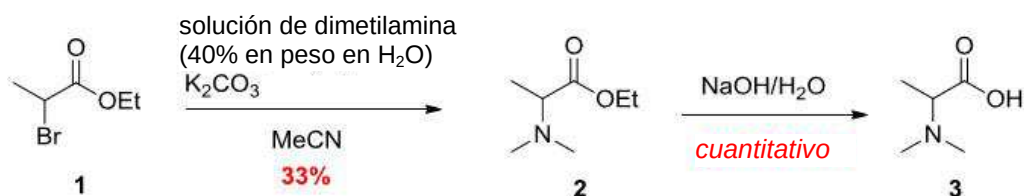
En un baño de hielo, el compuesto **5** (45 mg, 0.19 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), y luego IBX (0.14 g, 0.22 mmol) se añadió a esto y reaccionó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución de reacción se vació en hielo. Agua destilada EA se añadió a esto y su pH se ajustó a 2 usando 1 M HCl, y luego una capa

40

acuosa se lavó varias veces. Una capa acuosa separada se filtró con vacío y luego se lavó con EA. Una filtración se realizó a través de sílice, obteniendo de este modo el compuesto **6** (sólido rojo-marrón).

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 7.7 Hz, 1H) 3.48 (s, 2H), 2.26 (s, 6H)

EJEMPLO 60 **Síntesis del compuesto 60**



15 El compuesto **1** (2-bromopropionato de etilo, 1.5 g, 8.29 mmol) se disolvió en MeCN (22 ml). K_2CO_3 (3.5 g, 24.86 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación en una atmósfera de nitrógeno. Solución de dimetilamina (40 % en peso en H_2O) (3 ml, 24.86 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 17.5 horas a temperatura ambiente. Una solución acuosa 1 N NaOH (22 ml) se añadió a esto y además se agitó durante 10 minutos.

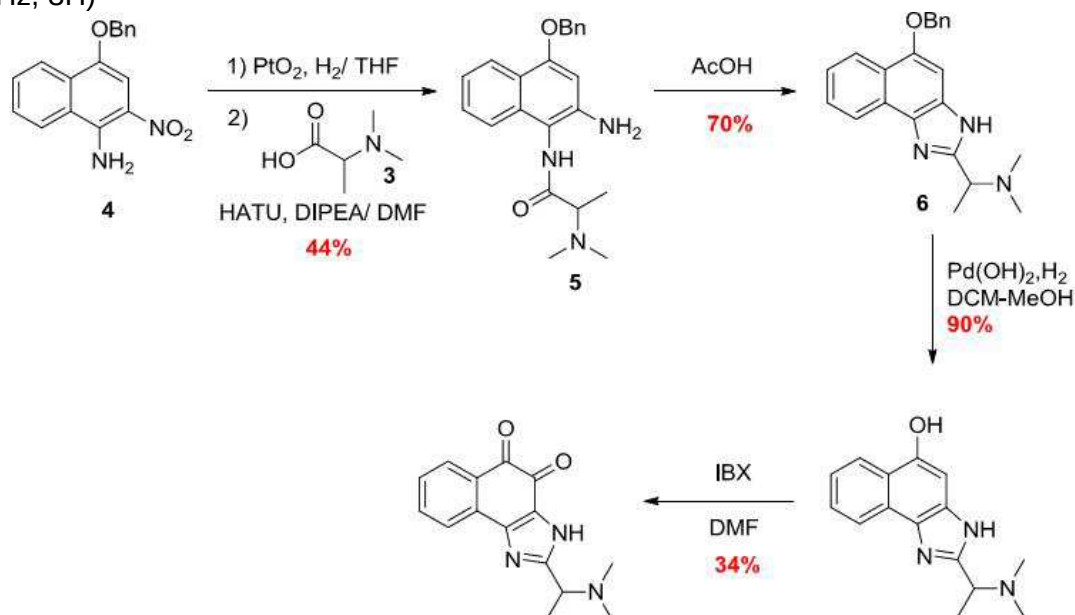
20 Agua destilada y EA se añadieron a una solución de reacción, se extrajo varias veces, se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se recolectó de manera intacta.

Aceite incoloro 0.397 g (33%)

Una solución acuosa al 10 % en peso de NaOH (0.15 g/1.5 ml) se añadió al compuesto **2** (0.375 g, 2.58 mmol) y se agitó durante 4.5 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se vació en hielo y su pH se ajustó a aproximadamente 2 usando una solución acuosa 1 M de HCl. Después de agregar EA a esto, una capa acuosa se lavó varias veces y luego a capa acuosa separada se evaporó con vacío. Una solución concentrada se disolvió en MC y MeOH y luego los sólidos no disueltos se removieron por filtración. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se recolectó de manera intacta.

Sólido blanco (cuantitativo)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 1H) 2.74 (s, 6H), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3H)



El compuesto **4** (0.5 g, 1.7 mmol) y PtO_2 (48 mg, 10 % en mol) se disolvieron en THF (17 ml) y luego se agitaron durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto **3** (0.21 g, 1.7 mmol) y HATU (0.52 g, 1.36 mmol) se disolvieron en DMF (8.5 ml, 0.2 M) y se agitaron durante 5 minutos, y luego una solución del compuesto **4** se filtró a través de Celite en la solución de reacción (MC 20 ml). DIPEA (0.9 ml, 5.1 mmol) como una solución de reacción se añadió a esto, seguido por agitación durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se vació en hielo y agua destilada y EA se añadieron a esto, y luego una extracción se realizó varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Cristal marrón 0.27 g (44%)

El compuesto **5** (0.26 g, 0.72 mmol) se disolvió en AcOH (14 ml) y luego se agitó durante una hora a 70°C . La solución de reacción se vació en hielo, la neutralización se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso, y luego una extracción se realizó usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Sólido blanco 0.17 g (70%)

El compuesto **6** (0.17 g, 0.484 mmol) se disolvió en MeOH (2.4 ml) y MC (2.4 ml) y luego Pd/C al 5% (0.1 g, 10 % en mol) se añadió a esto. Una solución de reacción se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno y luego se filtró a través de Celite (EA). La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido blanco 0.11 g (90%)

En un baño de hielo, el compuesto **7** (0.1 g, 0.397 mmol) se disolvió en DMF (8 ml), y luego IBX (0.28 g, 0.476 mmol) se añadió a esto y reaccionó durante una hora a temperatura ambiente. Posteriormente, NaHCO_3 saturado acuoso y MC se añadieron a esto y se realizó la extracción varias veces. Una capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

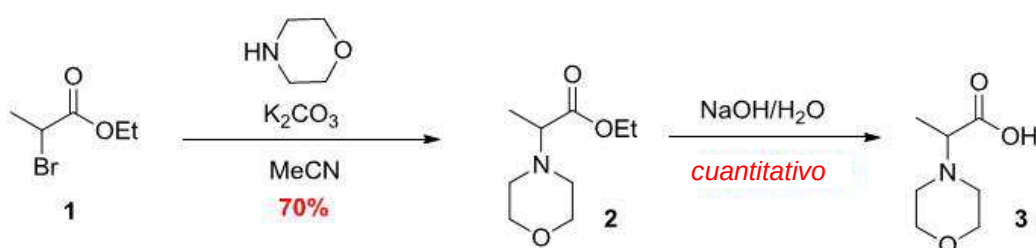
Sólido color naranja 36.6 mg (34%)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.84 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H) 2.33 (s, 6H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)

LC-EM m/z 270.0 (M+1)

EJEMPLO 61

Síntesis del compuesto 61



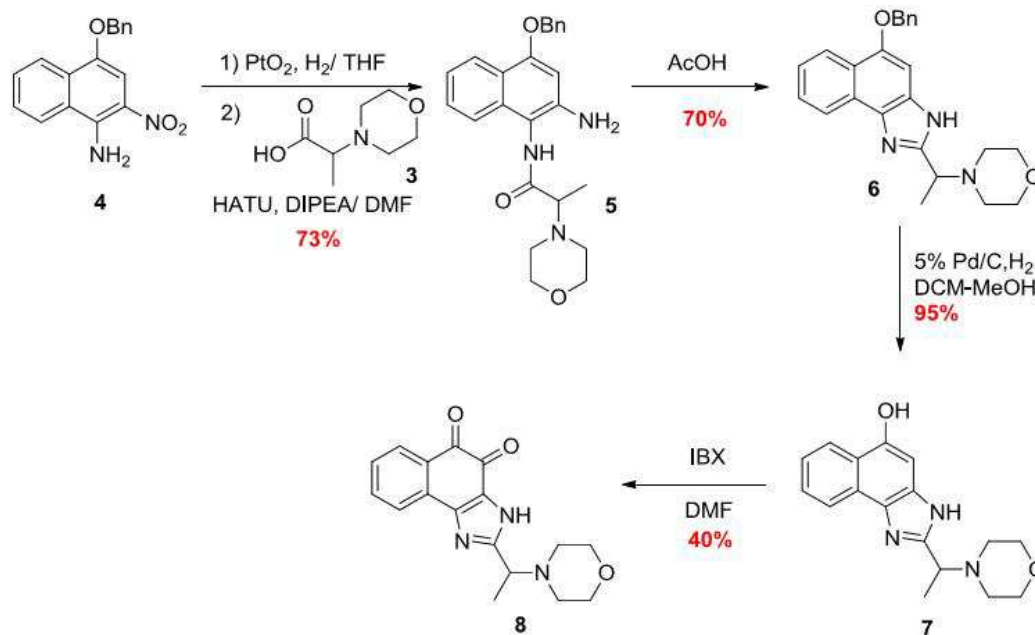
El compuesto **1** (2-bromopropionato de etilo, 1.5 g, 8.29 mmol) se disolvió en MeCN (22 ml). K_2CO_3 (3.5 g, 24.86 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación en una atmósfera de nitrógeno. Morfolina (2.2 ml, 24.86 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Una solución acuosa 1 N NaOH (22 ml) se añadió a esto y además se agitó durante 10 minutos. Agua destilada y EA se añadieron a una solución de reacción y se realizó una extracción varias veces. Posteriormente, el secado se realizó usando $MgSO_4$ y luego se realizó una filtración. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se recolectó de manera intacta.

Aceite incoloro 1.09 g (70%)

En un baño de hielo, una solución acuosa al 10 % en peso de NaOH (0.34 g/3.4 ml) se añadió al compuesto **2** (1.062 g, 5.67 mmol) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se vació en hielo y su pH se ajustó a aproximadamente 2 usando una solución 4 M HCl. EA se añadió a esto y una capa acuosa se lavó varias veces. Posteriormente, una capa acuosa separada se evaporó con vacío. Una solución concentrada se disolvió en MC y MeOH otra vez y los sólidos no disueltos se filtraron. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se recolectó de manera intacta.

Sólido de color marfil (*cuantitativo*)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H) 3.96-3.87 (m, 4H), 3.38-3.26 (m, 4H), 1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)



El compuesto **4** (0.5 g, 1.7 mmol) y PtO_2 (48 mg, 10 % en mol) se disolvieron en THF (17 ml) y luego se agitaron durante 1.5 horas en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto **3** (0.27 g, 1.7 mmol) y HATU (0.52 g, 1.36 mmol) se disolvieron en DMF (8.5 ml) y se agitaron durante 5 minutos, y luego una solución del compuesto **4** se filtró a través de Celite en la solución de reacción (MC 20 ml). DIPEA (0.9 ml, 5.1 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de

reacción se vació en hielo y agua destilada y EA se añadieron a esto, y luego una extracción se realizó varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

5 Cristal color marfil 0.502 g (73%)

El compuesto **5** (0.49 g, 1.21 mmol) se disolvió en AcOH (24 ml) y luego se agitó durante una hora a 70°C . La solución de reacción se vació en hielo y la neutralización se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso, y luego se realizó una extracción usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se recrystalizó.

Sólido blanco 0.33 g (70%)

El compuesto **6** (0.32 g, 0.83 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (4 ml) y MC (4 ml) y luego Pd/C al 5% (0.18 g, 10 % en mol) se añadió a esto. Una solución de reacción se agitó durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno y luego se filtró a través de Celite. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recrystalización.

Sólido blanco 0.23 g (95%)

En un baño de hielo, el compuesto **7** (0.11 g, 0.37 mmol) se disolvió en DMF (7.5 ml) y luego IBX (0.26 g, 0.44 mmol) se añadió a esto. La reacción se realizó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego extracción se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso y MC varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recrystalización.

Sólido rojo 46 mg (40%)

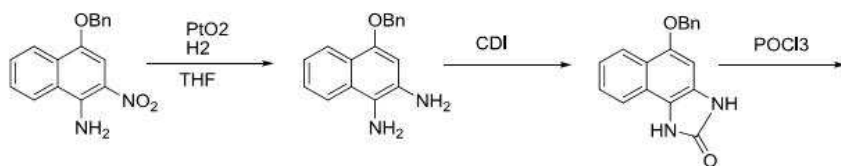
^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.80 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.58-3.55 (m, 4H), 2.50-2.39 (m, 4H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

LC-EM m/z 312.0 (M+1)

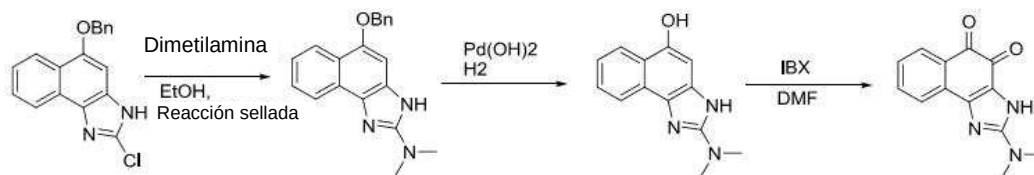
EJEMPLO 62

Síntesis del compuesto 62

30



35



40

5-(benciloxi)-1H-nafto[2,1-d]imidazol-2 (3H)-ona

THF (14 ml, 0.3M) se añadió a 4-(benciloxi)-2-nitronaftalen-1-amina (1.2 g,

4.078 mmol) y luego PtO_2 (84 mg) se añadió a esto. Después de la desgasificación, la sustitución se realizó usando H_2 . La agitación se realizó durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se realizó la filtración. CDI (528 mg, 3.26 mmol) se añadió a un filtrado y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. NaHCO_3 se añadió al producto de reacción y luego se realizó una extracción al agregar EA. Después de agregar MgSO_4 a una capa de EA, deshidratación, filtración, y destilación con vacío se realizaron. Posteriormente, la recristalización se realizó usando EA/Hex, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 613 mg (52%)

10 5-(benciloxi)-2-cloro-3H-nafto[2,1-d]imidazol

POCl_3 (9 ml, 0.25M) se añadió a 5-(benciloxi)-1H-nafto[2,1-d]imidazol-2 (3H)-ona (677 mg, 2.33 mmol) y luego se agitó a 140°C durante 18 horas. POCl_3 se removió mediante destilación con vacío, y luego NaHCO_3 acuoso se añadió a esto y EA se añadió a esto para la extracción. Una capa de EA se deshidrató usando Na_2SO_4 , se filtró usando sílice, y se destiló con vacío, y luego se realizó una recristalización usando Hex/EA, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 618 mg (86%)

5-(benciloxi)-N,N-dimetil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-2-amina

5-(benciloxi)-2-cloro-3H-nafto[2,1-d]imidazol (100 mg, 0.324 mmol), dimetilamina (en H_2O) (1.5 ml), y EtOH (1.5 ml) se añadieron a un tubo sellado y luego reaccionó durante 41 horas a 130°C . La extracción se realizó vaciando agua destilada y EA en ésta y luego una capa de EA se destiló con vacío y se separó mediante cromatografía de columna corta. Posteriormente, la recristalización se realizó usando Hex/EA, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 55 mg (53%)

25 2-(dimetilamino)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-5-ol

MeOH (2 ml) y MC (1 ml) se vaciaron en 5-(benciloxi)-N,N-dimetil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-2-amina (55 mg, 0.173 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10 mg) se añadió a esto. Después de la desgasificación, se realizó la sustitución usando H_2 y luego la agitación se realizó por 4 horas a temperatura ambiente. La filtración se realizó usando papel filtro y luego la destilación con vacío se realizó. Posteriormente, la filtración se realizó a través de gel de sílice nuevamente, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 22 mg (56%)

Compuesto 62: 2-(dimetilamino)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

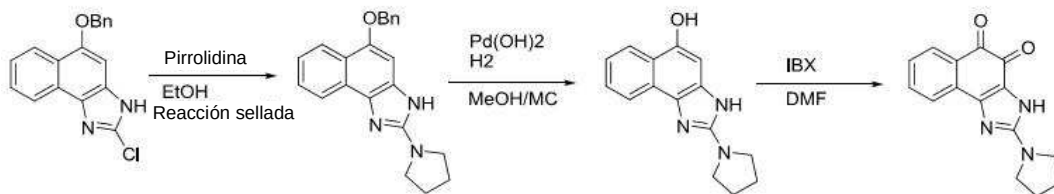
DMF (1 ml, 0.1 M) se añadió a 2-(dimetilamino)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-5-ol (22 mg, 0.097 mmol), y luego IBX (63 mg, 0.106 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. NaHCO_3 acuoso se añadió a esto y se realizó la extracción al agregar EA a esto. Una capa de EA se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se destiló con vacío, y se separó usando TLC prep, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 12 mg (51%)

40 Compuesto 62: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10-8.07 (m, 1H), 7.95-7.92

(m, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)

EJEMPLO 63

Síntesis del compuesto 63



5-(benciloxi)-2-(pirrolidin-1-il)-3H-nafto[2,1-d]imidazol

5-(benciloxi)-2-cloro-3H-nafto[2,1-d]imidazol (100 mg, 0.324 mmol), pirrolidina (1 ml), y EtOH (2 ml) se añadieron a un tubo sellado y luego reaccionó durante 41 horas a 130°C. La extracción se realizó al agregar agua destilada y EA a esto y luego una capa de EA se destiló con vacío y se separó mediante cromatografía de columna corta. Posteriormente, la recristalización se realizó usando Hex/EA, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 88 mg (79%)

2-(pirrolidin-1-il)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-5-ol

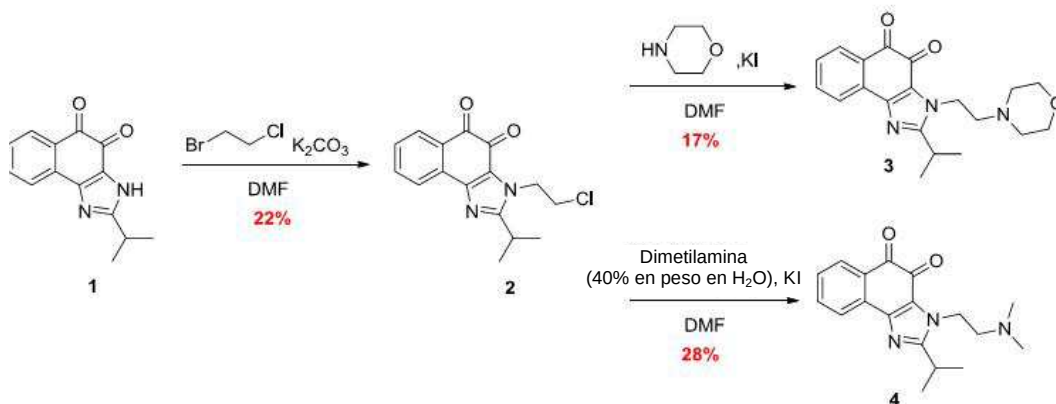
MeOH (2 ml) y MC (1 ml) se vaciaron en 5-(benciloxi)-2-(pirrolidin-1-il)-3H-nafto[2,1-d]imidazol (80 mg, 0.233 mmol) y Pd (OH)₂ (10 mg) se añadió a esto. Después de la desgasificación, la sustitución se realizó usando H₂ y luego se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La filtración se realizó usando un filtro y luego destilación con vacío se realizó. Posteriormente, la filtración se realizó a través de gel de sílice, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 55 mg (93%)

Compuesto 63: 2-(pirrolidin-1-il)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

DMF (2 ml, 0.1 M) se añadió a 2-(pirrolidin-1-il)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-5-ol (47 mg, 0.186 mmol), y luego IBX (66 mg, 0.1 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. NaHCO₃ acuoso se añadió a esto y se realizó la extracción al agregar EA a esto. Una capa de EA se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se destiló con vacío, y luego se realizó una separación usando una columna, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 23.1 mg (46%)

Compuesto 63: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08-8.05 (m, 1H), 7.94-7.91

(m, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 4H)

EJEMPLOS 64, 66 y 72**Síntesis de los compuestos 64, 66 y 72****Compuesto 2: Ejemplo 64****Compuesto 3: Ejemplo 66****Compuesto 4: Ejemplo 72**

El compuesto **1** (compuesto 1, 2 g, 8.32 mmol) se disolvió en DMF (83 ml), y luego K_2CO_3 (1.73 g, 12.49 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación en una atmósfera de nitrógeno. 1-bromo-2-cloroetano (0.76 ml, 9.16 mmol) se añadió a esto y se agitó además durante 29 horas a la misma temperatura. La extracción se realizó usando $NaHCO_3$ saturado acuoso y EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre $MgSO_4$ y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Sólido rojo 0.55 g (22%)

Compuesto 64: ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.89-7.86 (m, 2H), 7.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.33-3.26 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)

El compuesto **2** (0.1 g, 0.33 mmol) se disolvió en DMF (3.3 ml). K_2CO_3 (91 mg, 0.66 mmol), KI (8 mg), y morfolina (0.142 ml, 3.3 mmol) se añadieron a esto y calentaron a $80^\circ C$. La agitación se realizó durante 24 horas a la misma temperatura. La extracción se realizó usando agua destilada y EA varias veces, y luego el secado se realizó usando $MgSO_4$ y se realizó la filtración. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se separó usando PLC.

Sólido color naranja 10 mg (17%)

Compuesto 66: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.99 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 7.7 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 6.6 Hz, 6.8 Hz, 2H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 6.6 Hz, 2H), 2.57-2.54 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

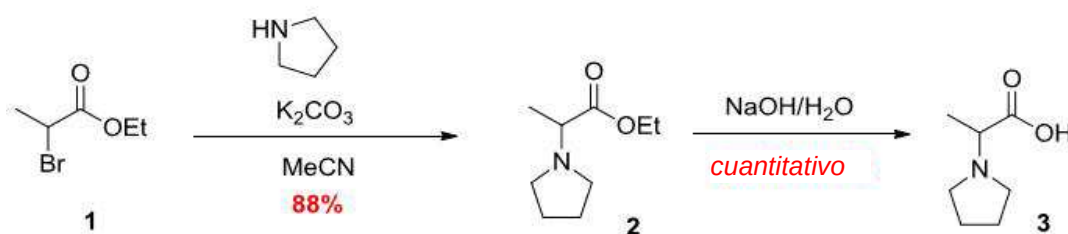
El compuesto 2 (80 mg, 0.264 mmol) y KI (4.5 mg, 0.026 mmol) se disolvieron en DMF (2.5 ml) y luego se agitaron durante 10 minutos. Una solución de dimetilamina (40 % en peso en H_2O) (0.14 ml, 2.64 mmol) se añadió a esto y se calentó a 80°C durante 20 horas. La extracción se realizó usando agua destilada y EA varias veces. Posteriormente, el secado se realizó usando MgSO_4 y luego se realizó una filtración. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se separó usando PLC.

Sólido color naranja 22.8 mg (28%)

Compuesto 72: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 6.9 Hz, 7.2 Hz, 2H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

EJEMPLO 65

Síntesis del compuesto 65



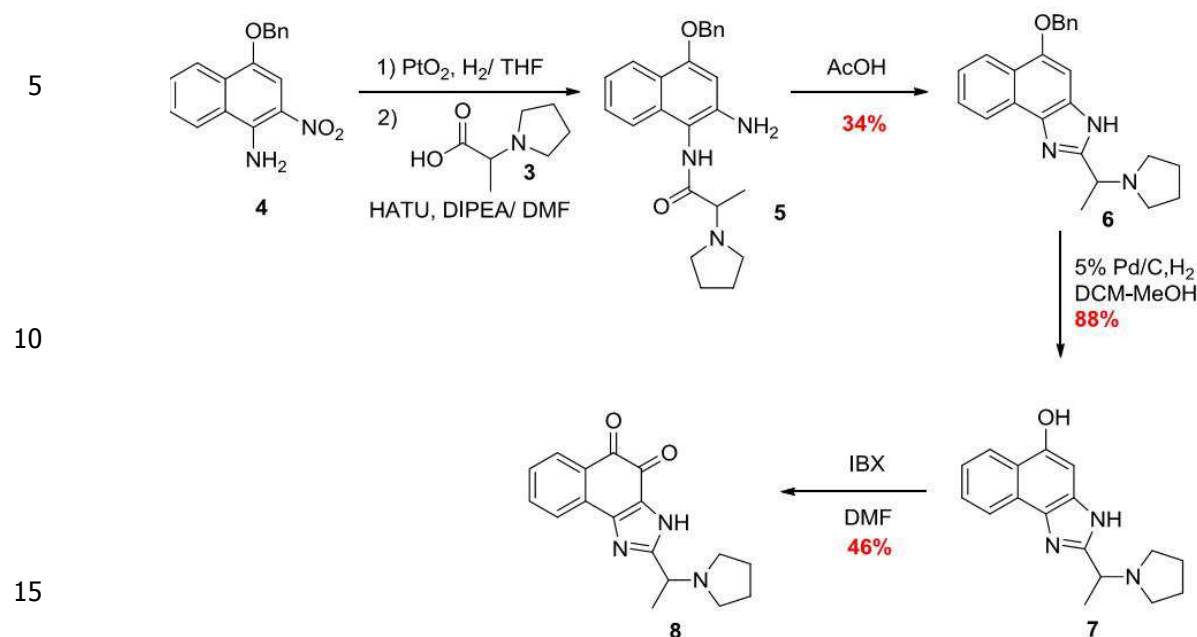
El compuesto 1 (2-bromopropionato de etilo, 2 g, 11.05 mmol) se disolvió en MeCN (30 ml). K_2CO_3 (4.6 g, 33.14 mmol) se añadió a esto, y luego pirrolidina (2.8 ml, 33.14 mmol) se añadió a esto mientras se agita en una atmósfera de nitrógeno. La agitación se realizó durante 22 horas a temperatura ambiente, y luego una solución acuosa 1 N NaOH (30 ml) se añadió a esto y además se agitó durante 10 minutos. Agua destilada y EA se añadieron a una solución de reacción y se extrajo varias veces. Posteriormente, el secado se realizó usando MgSO_4 y luego se realizó una filtración. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se recolectó de manera intacta.

Aceite incoloro 1.67 g (88%)

En un baño de hielo, una solución acuosa al 10 % en peso de NaOH (0.52 g/5.2 ml) se añadió al compuesto 2 (1.5 g, 8.76 mmol). Una solución de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a aproximadamente 2 usando una solución acuosa 4 M HCl. EA se añadió a esto y una capa acuosa se lavó varias veces, y luego a capa acuosa separada se evaporó con vacío. Una solución concentrada se disolvió en MC y MeOH otra vez y los sólidos no disueltos se filtraron. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se recolectó de manera intacta.

Sólido de color marfil (*cuantitativo*)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10.99 (br, s, 1H), 4.18 (q, J = 6.6 Hz, 1H) 3.74-3.13 (m, 4H), 1.91 (s, 4H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H)



El compuesto **4** (0.5 g, 1.7 mmol) y PtO_2 (48 mg, 10 % en mol) se disolvieron en THF (8.5 ml) y luego se agitaron durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto **3** (0.19 g, 1.36 mmol) y HATU (0.52 g, 1.36 mmol) se disolvieron en DMF (8.5 ml) y se agitaron durante 5 minutos, y luego una solución del compuesto **4** se filtraron a través de Celite en la solución de reacción (MC 20 ml). DIPEA (0.9 ml, 5.1 mmol) se añadió a la solución de reacción y se agitó durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se vació en hielo y agua destilada y EA se añadieron a esto, y luego una extracción se realizó varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se separó usando cromatografía en columna de gel de sílice, seguido por evaporación con vacío. Una solución concentrada se disolvió en AcOH (34 ml) y luego se agitó durante 1.5 horas a 70°C . La solución de reacción se vació en hielo y la neutralización se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso, y luego se realizó una extracción usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido blanco 0.21 g (34%)

El compuesto **6** (0.21 g, 0.56 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (3 ml) y MC (3 ml) y luego Pd/C al 5% (0.12 g, 10 % en mol) se añadió a esto. Una solución de reacción se agitó durante 2.5 horas en una atmósfera de hidrógeno y luego se filtró a través de Celite. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido blanco 0.14 g (88%)

En un baño de hielo, el compuesto **7** (0.126 g, 0.45 mmol) se disolvió en DMF (9 ml) y luego IBX (0.32 g, 0.54 mmol) se añadió a esto. La reacción se realizó durante 1.5

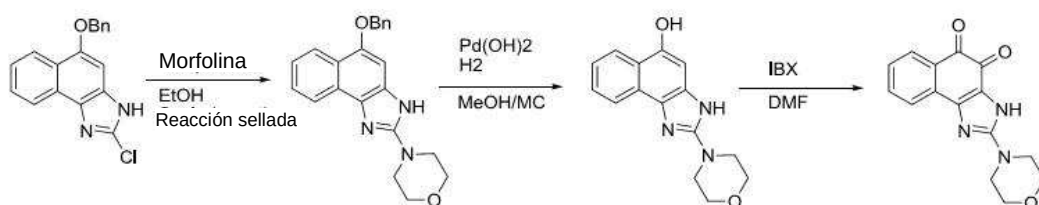
horas a temperatura ambiente y luego la extracción se realizó usando saturado acuoso NaHCO_3 y MC varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se separó usando PLC.

Sólido rojo-marrón 61.6 mg (46%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.5$, 7.7 Hz, 1H), 3.90 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

EJEMPLO 67

Síntesis del compuesto 67



4-(5-(benciloxi)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-2-il)morfolina

5-(benciloxi)-2-cloro-3H-nafto[2,1-d]imidazol (100 mg, 0.324 mmol), pirrolidina (1 ml), y EtOH (2 ml) se añadieron a un tubo sellado y luego reaccionaron durante 72 horas a 130°C . La extracción se realizó vaciando agua destilada y EA en ésta y luego una capa de EA se destiló con vacío y se separó mediante cromatografía de columna corta. Posteriormente, la recristalización se realizó usando Hex/EA, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 96 mg (82%)

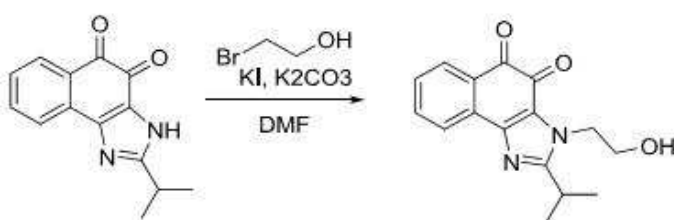
2-morfolino-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

MeOH (2.5 ml) se vertió en 4-(5-(benciloxi)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-2-il)morfolina (90 mg, 0.25 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (18 mg) se añadió a esto. Después de la desgasificación, se realizó la sustitución usando H_2 y luego la agitación se realizó por 4 horas a temperatura ambiente. La filtración se realizó usando papel filtro, y luego la destilación con vacío se realizó y DMF (2.5 ml, 0.1 M) se añadió a esto. Posteriormente, IBX (74 mg, 0.1 mmol) se añadió a esto y la agitación se realizó durante 1 hora a temperatura ambiente. NaHCO_3 acuoso se añadió a esto y se realizó la extracción al agregar EA a esto. Una capa de EA se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se destiló con vacío, y se separó a través de una columna, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 18 mg (25%)

Compuesto 67: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.72-3.65 (m, 4H), 3.62-3.57 (m, 4H)

EJEMPLO 68

Síntesis del compuesto 68



Compuesto 68: 3-(2-hidroxiethyl)-2-isopropil-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

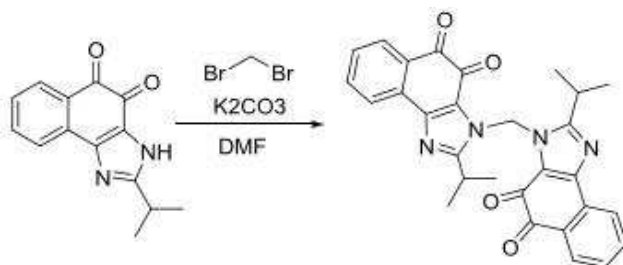
DMF (62 ml, 0.2M) se añadió a compuesto 1 (3g, 12.486 mmol), y luego K_2CO_3 (3.45 g, 24.973 mmol), KI (2.07g, 12.486 mmol), y bromoetanol (1.8 ml, 24.97 mmol) se añadieron consecutivamente a esto, seguido por agitación durante 2 días a 90°C.

La extracción se realizó al vaciar agua destilada y EA en ésta, y luego una capa de EA se destiló con vacío y se separó a través de cromatografía de columna. Posteriormente, la recristalización se realizó usando Hex/EA, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 841 mg (24%)

Compuesto 68: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

EJEMPLO 69

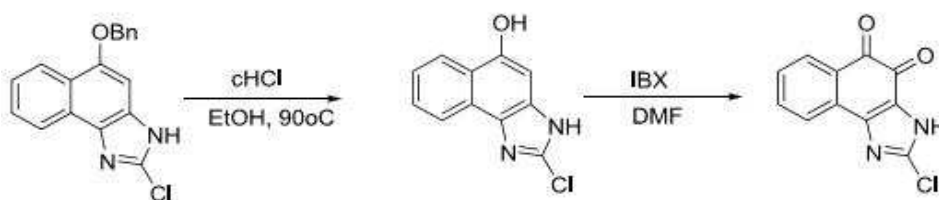
Síntesis del compuesto 69



El compuesto 1 (500 mg, 2.08 mmol) se añadió a DMF (20 ml, 0.1 M), y luego K_2CO_3 (575 mg, 4.16 mmol) y dibromometano (173 μ l, 2.479 mmol) se añadieron a esto y reaccionó durante 5 horas a 50°C. La extracción se realizó al vaciar $NaHCO_3$ acuoso y EA en éste, y la deshidratación se realizó usando $MgSO_4$ y luego la filtración y destilación con vacío se realizaron. Posteriormente, la separación se realizó usando una columna, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 100 mg (20%)

Compuesto 69: ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 12H)

Síntesis del compuesto 70



2-cloro-3H-nafto[2,1-d]imidazol-5-ol

EtOH (1 ml) se añadió a 5-(benciloxi)-2-cloro-3H-nafto[2,1-d]imidazol (80 mg, 0.259 mmol) y cHCl (1 ml) se añadió a esto. El reflujo se realizó durante 2.5 horas mientras se agita. La neutralización se realizó usando NaHCO₃ acuoso y luego la extracción se realizó usando EA. Una capa de EA se secó sobre MgSO₄, se filtró, y luego se destiló con vacío. Posteriormente, la recristalización se realizó usando Hex/EA, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 35 mg (62%)

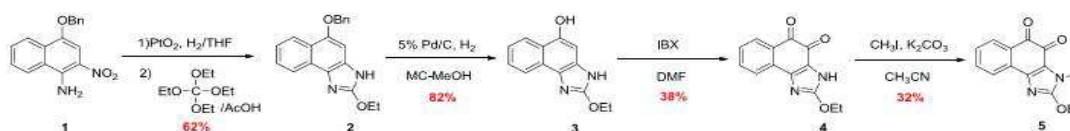
2-cloro-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

DMF (1.6 ml, 0.1 M) se añadió a 2-cloro-3H-nafto[2,1-d]imidazol-5-ol (35 mg, 0.16 mmol), y luego IBX (105 mg, 0.177 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 2 horas. La extracción se realizó al vaciar NaHCO₃ acuoso y EA en éste, y luego la deshidratación se realizó usando Na₂SO₄ y la filtración se realizó. Después de la destilación con vacío, la recristalización se realizó usando Hex/EA, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 13 mg (35%)

Compuesto 70: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 6.6 Hz, 1H)

EJEMPLOS 71 y 74

Síntesis de los compuestos 71 y 74



Ejemplo 71 Ejemplo 74

El compuesto **1** (1 g, 6.4 mmol) y PtO₂ (0.1 g, 10 % en mol) se disolvieron en THF (34 ml, 0.1 M) y luego se agitó durante 2.5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar a través de Celite (MC 50 ml), se realizó una evaporación con vacío. En un baño de hielo, el producto de reacción se disolvió en AcOH (17 ml) nuevamente y tetraetoximetano (0.9 ml, 4.08 mmol) se añadió a esto. La agitación se realizó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y luego La solución de reacción se vació en hielo y los

sólidos no disueltos se filtraron.

Sólido color caqui 0.67 g (62%)

El compuesto **2** (0.67 g, 0.21 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (10 ml) y DCM (10 ml). Pd/C al 5% (0.44 g, 10 % en mol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. La filtración se realizó a través de Celite y luego la evaporación con vacío se realizó. Posteriormente, la purificación se realizó mediante recristalización.

Sólido marrón-oscuro 0.39 g (82%)

En un baño de hielo, el compuesto **3** (0.38 g, 1.67 mmol) se disolvió en DMF (11 ml) y luego IBX (1.2 g, 2.01 mmol) se añadió a esto. La reacción se realizó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego extracción se realizó usando NaHCO₃ saturado acuoso y EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego la separación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Posteriormente, la purificación se realizó mediante recristalización.

Sólido color marrón 0.15 g (38%)

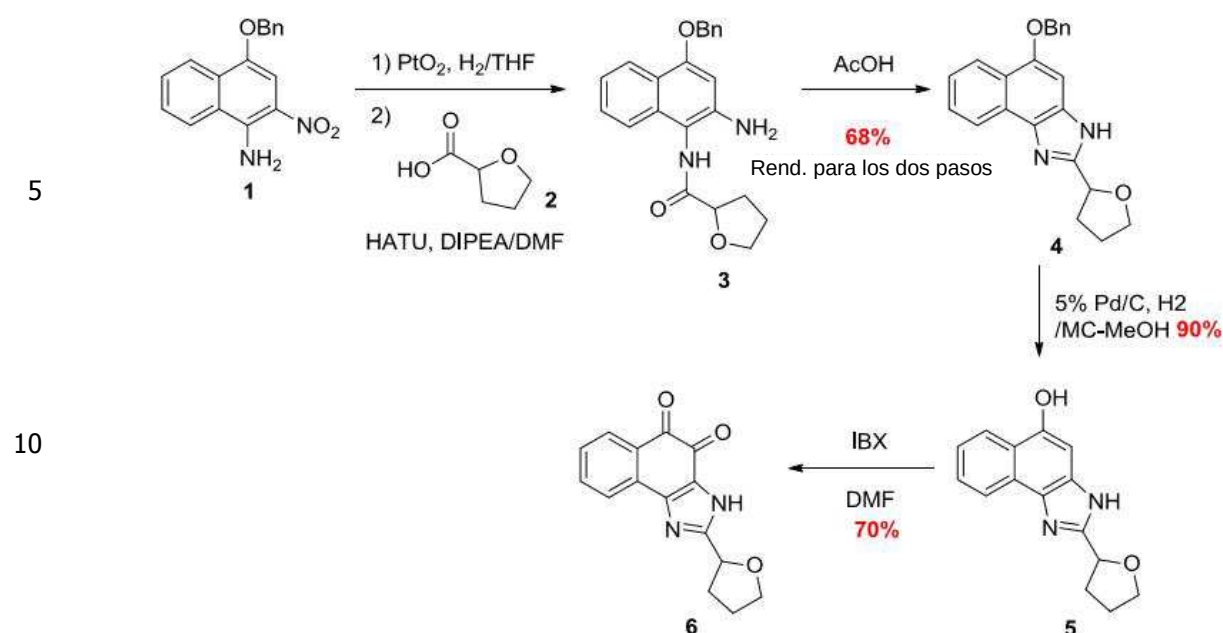
¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12.98 (br, s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 6.9 Hz, 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 7.2 Hz, 3H)

El compuesto **4** (50 mg, 0.21 mmol) se disolvió en CH₃CN (4 ml). K₂CO₃ (86 mg, 0.62 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 10 minutos. Yodometano (18 ul, 0.29 mmol) se añadió a esto y se calentó a 80°C, seguido por agitación durante una hora. La solución de reacción se vació en hielo y se realizó la extracción usando NaHCO₃ saturado acuoso y EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 7.2 Hz, 6.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 7.2 Hz, 3H)

EJEMPLO 73

Síntesis del compuesto 73



El compuesto **1** (2 g, 6.8 mmol) y PtO_2 (0.15 g, 10 % en mol) se disolvieron en THF (68 ml) y luego se agitaron durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto **2** (0.59 ml, 6.12 mmol) y HATU (2.3 g, 6.12 mmol) se disolvieron en DMF (34 ml) y se agitaron durante 5 minutos, y luego una solución del compuesto **1** se filtró a través de Celite en la solución de reacción (MC 50 ml). DIPEA (3.5 ml, 20.39 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se vació en hielo y se realizó la extracción usando una solución acuosa saturada de NaCl y EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 , y luego se filtró y se evaporó con vacío. El producto de reacción se disolvió en AcOH (68 ml) nuevamente y luego se agitó durante una hora a 70°C. La solución de reacción se vació en hielo y la neutralización se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso y luego la extracción se realizó usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego la separación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Posteriormente, la purificación se realizó mediante recristalización.

Sólido color marfil 1.6 g (68%)

El compuesto **4** (1.6 g, 4.65 mmol) se disolvió en MeOH (25 ml) y DCM (25 ml) y luego Pd/C al 5% (0.99 g, 10 % en mol) se añadió a esto. Una solución de reacción se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno y luego se filtró a través de Celite. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marfil 1.06 g (90%)

En un baño de hielo, el compuesto **5** (0.157 g, 0.62 mmol) se disolvió en DMF (6 ml) y luego IBX (0.44 g, 0.74 mmol) se añadió a esto. La reacción se realizó durante 24 horas a temperatura ambiente, y luego NaHCO_3 saturado acuoso y EA se añadieron a esto y se realizó la extracción varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante

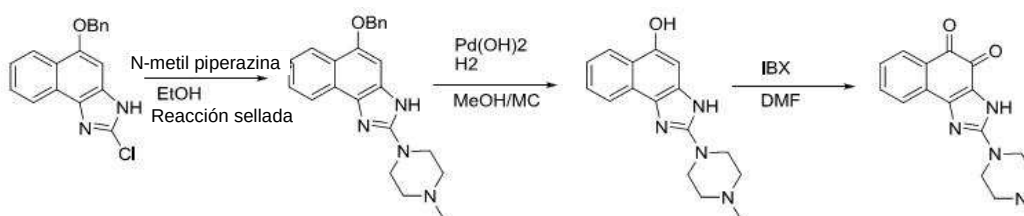
recristalización.

Sólido rojo-marrón 0.116 g (70%)

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 13.57 (br, s, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.2 Hz, 6.3 Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 2H)

EJEMPLO 75

Síntesis del compuesto 75



5-(benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-nafto[2,1-d]imidazol

5-(benciloxi)-2-cloro-3H-nafto[2,1-d]imidazol (100 mg, 0.324 mmol), pirrolidina (1ml), y EtOH (1 ml) se añadieron a un tubo sellado y luego reaccionaron durante 48 horas a 130°C. Agua destilada y EA se añadieron a esto para la extracción, y luego una capa de EA se destiló con vacío y se separó a través de cromatografía de columna corta, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 150 mg (90%)

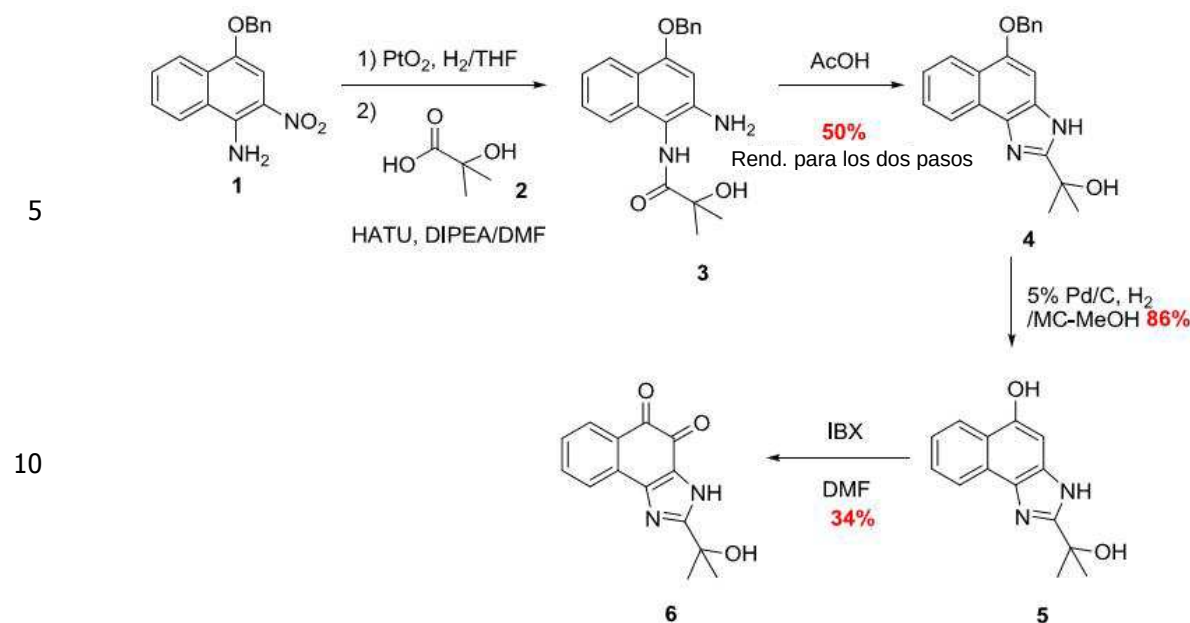
2-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona

MeOH (4 ml) se vertió en 5-(benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-nafto[2,1-d]imidazol (150 mg, 0.403 mmol) y Pd (OH)₂ (20 mg) se añadió a esto. Después de la desgasificación, la sustitución se realizó usando H₂ y luego se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración usando papel filtro, la destilación con vacío se realizó y DMF (2 ml, 0.2 M) se añadió a esto, y luego IBX (120 mg, 0.2 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. NaHCO₃ se añadió a esto y se realizó la extracción al agregar EA a esto. Una capa de EA se secó sobre MgSO₄, se filtró, se destiló con vacío, y se separó a través de una columna, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 20 mg (17%)

Compuesto 75: ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.0-3.89 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)

EJEMPLO 76

Síntesis del compuesto 76



15 El compuesto **1** (0.5 g, 1.7 mmol) y PtO_2 (48 mg, 10 % en mol) se disolvieron en THF (17 ml) y luego se agitaron durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto **2** (0.14 g, 1.36 mmol) y HATU (0.52 g, 1.36 mmol) se disolvieron en DMF (8.5 ml) y se agitaron durante 10 minutos, y luego una solución del compuesto **1** se filtró a través de Celite en la solución de reacción (MC 20 ml). DIPEA (0.9 ml, 5.1 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se vació en hielo y se realizó la extracción usando una solución acuosa saturada de NaCl y EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 , y luego se filtró y se evaporó con vacío. El producto de reacción se disolvió en AcOH (34 ml) nuevamente y luego se agitó durante 2.5 horas a 70°C . La solución de reacción se vació en hielo y la neutralización se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso, y luego se realizó una extracción usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marfil 0.28 g (50%)

30 El compuesto **4** (0.27 g, 0.82 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (5.5 ml), DCM (5.5 ml), y THF (2 ml), y luego Pd/C al 5% (0.17 g, 10 % en mol) se añadió a esto. Una solución de reacción se agitó durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno y luego se filtró a través de Celite. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

Sólido color marfil 0.17 g (86%)

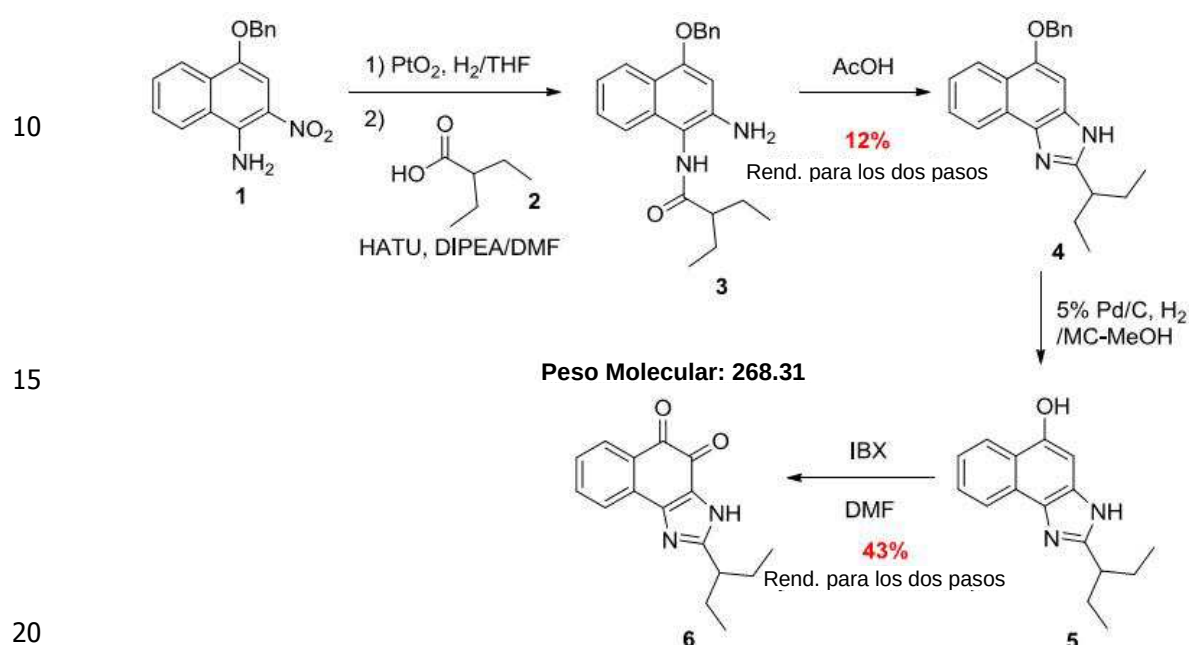
35 En un baño de hielo, el compuesto **5** (0.1 g, 0.413 mmol) se disolvió en DMF (8 ml) y luego IBX (0.3 g, 0.495 mmol) se añadió a esto. La reacción se realizó durante 4.5 horas a temperatura ambiente y luego extracción se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso y EA varias veces. Una capa acuosa separada se extrajo nuevamente usando EA. Una capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

40

Sólido marrón brillante 36.1 mg (34%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11.52 (br, s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.48 (br, s, 1H), 1.80 (s, 6H)

5

EJEMPLO 77**[Síntesis del compuesto 77]**

El compuesto **1** (0.5 g, 1.7 mmol) y PtO_2 (48 mg, 10 % en mol) se disolvieron en THF (17 ml) y luego se agitaron durante 2.5 horas en una atmósfera de hidrógeno. El compuesto **2** (0.17 ml, 1.36 mmol) y HATU (0.52 g, 1.36 mmol) se disolvieron en DMF (8.5 ml) y se agitaron durante 30 minutos, y luego una solución del compuesto **1** se filtró a través de Celite en la solución de reacción (MC 20 ml). DIPEA (0.9 ml, 5.1 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se vació en hielo y se realizó la extracción usando una solución acuosa saturada de NaCl y EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 , y luego se filtró y se evaporó con vacío. El producto de reacción se disolvió nuevamente en AcOH (34 ml) y luego se agitó durante 5 horas a 70°C . La solución de reacción se vació en hielo y la neutralización se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso, y luego se realizó una extracción usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego la separación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Posteriormente, la purificación se realizó mediante recristalización.

Sólido color marfil 70.6 mg (12%)

El compuesto **4** (66.7 mg, 0.194 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (2 ml) y DCM (2 ml) y luego Pd/C al 5% (41 mg, 10 % en mol) se añadió a esto. Una solución de reacción se agitó durante 15 horas en una atmósfera de hidrógeno y luego se filtró a través de Celite. La solución filtrada se evaporó con vacío. En un baño de hielo, una solución

40

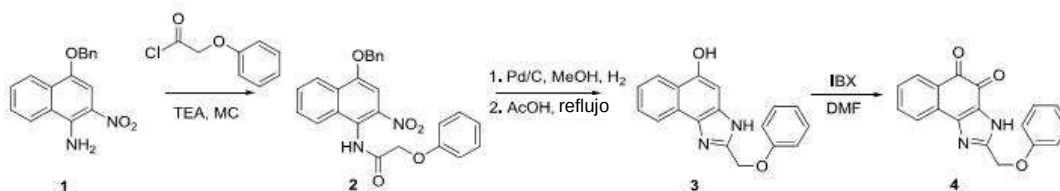
concentrada se disolvió en DMF (4 ml) y luego IBX (0.14 g, 0.232 mmol) se añadió a esto. La reacción se realizó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego extracción se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso y EA varias veces. Una capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se realizó la purificación usando PLC.

Sólido rojo 22.5 m g (43%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11.20 (br, s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 1.87 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)

EJEMPLO 78

Síntesis del compuesto 78



1->2

En un matraz de fondo redondo, el compuesto **1** (0.15 g, 0.5 mmol) se disolvió en MC (2.5 ml) y trietilamina (0.03 ml, 2.0 mmol) se añadió a esto. La agitación se realizó durante 10 minutos y luego cloruro de 2-fenoxiacetilo (1.5 mmol) se añadió lentamente a esto. Después de la agitación durante 3 horas, el producto de reacción se templó con una solución acuosa de NaHCO_3 . La extracción se realizó usando MC varias veces, y luego se realizó el tratamiento con Na_2SO_4 , la filtración, y evaporación con vacío. La recrystalización se realizó usando EA/HX, obteniendo de este modo el compuesto **2** (0.15 g, 71%).

2->3

En un matraz de fondo redondo, el compuesto **2** (0.5 mmol) se disolvió en MeOH (0.2 M) y luego Pd/C al 5% (0.05 % en mol) se añadió a esto. Un espacio interno del matraz se ajustó con un balón de H_2 durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la reacción, la filtración se realizó a través de Celite, seguido de concentración. AcOH (5 ml) se añadió a un producto de reacción concentrado y se reflujo durante 5 horas. El producto de reacción se evaporó con vacío, y luego EA (20 ml) se añadió a esto y se realizó el lavado usando una solución acuosa de NaHCO_3 tres veces. Una capa de EA se separó, se trató con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío, y luego se realizó la purificación a través de cromatografía de columna en sílice, obteniendo de este modo un compuesto crudo **3**.

3->4

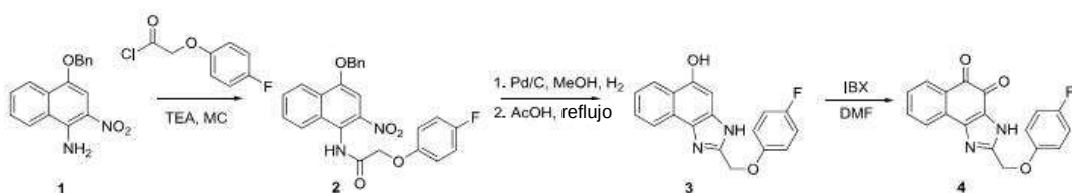
El compuesto **3** (0.3 mmol) se disolvió en DMF (0.1 M) y luego se disminuyó la temperatura a 0°C . 47% IBX (0.36 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 1

hora. El producto de reacción se templó usando una solución acuosa de NaHCO_3 y luego se extrajo usando EA. Una capa de EA se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 varias veces. Una capa de EA se trató con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto **4** (1.1 mg, rendimiento del 1% del paso 2).

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12.98 (br, s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.97 (br, s, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

EJEMPLO 79

Síntesis del compuesto 79



1->2

En un matraz de fondo redondo, el compuesto **1** (1.47 g, 5.0 mmol) se disolvió en MC (25 ml) y trietilamina (2.81 ml, 20 mmol) se añadió a esto. La agitación se realizó durante 10 minutos y luego cloruro de 2-(4-fluorofenoxi)acetilo (15 mmol) se añadió lentamente a esto. Después de la agitación durante 3 horas, el producto de reacción se templó usando una solución acuosa de NaHCO_3 . La extracción se realizó usando MC varias veces, y luego se realizó el tratamiento con Na_2SO_4 , la filtración, y evaporación con vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto **2** (2.0g, 90%).

2->3

En un matraz de fondo redondo, el compuesto **2** (2.0 g, 4.48 mmol) se disolvió en MeOH (0.2 M) y luego Pd/C al 5% (0.05 % en mol) se añadió a esto. Un espacio interno del matraz se ajustó con un balón de H_2 durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la reacción, la filtración se realizó a través de Celite y luego la concentración se realizó. AcOH (5 ml) se añadió a un producto de reacción concentrado y se reflujo durante 20 horas. El producto de reacción se evaporó con vacío, y luego EA (20 ml) se añadió a esto y el producto de reacción se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 tres veces. Una capa de EA se separó, se trató con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío, y luego se recristalizó usando EA/HX, obteniendo de este modo el compuesto **3** (0.57 g, 41%).

3->4

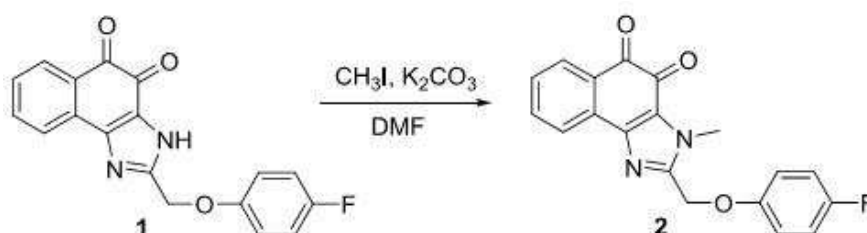
El compuesto **3** (0.57 g, 1.85 mmol) se disolvió en DMF (0.05M) y luego se

disminuyó la temperatura a 0°C. 47% IBX (1.32 g, 2.22 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 1 hora. El producto de reacción se templó usando una solución acuosa de NaHCO₃ y luego se extrajo usando EA. Una capa de EA se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ varias veces. Una capa de EA se trató con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó con vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto **4** (25 mg, 5%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.54 (br, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.07-6.93 (m, 4H), 5.27 (s, 2H)

EJEMPLO 80

Síntesis del compuesto 80

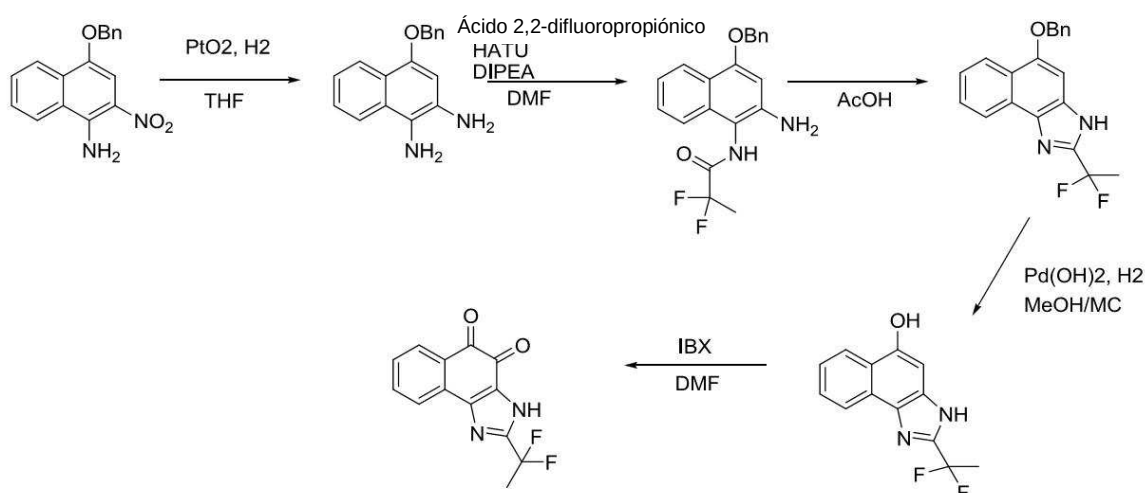


El compuesto **1** (19 mg, 0.059 mmol) se disolvió en DMF (0.1 M). K₂CO₃ (24 mg, 0.177 mmol) se añadió al producto de reacción y luego se agitó durante 20 minutos. CH₃I (12 mg, 0.083 mmol) se añadió al producto de reacción y se calentó a 60°C. El progreso de la reacción se confirmó a través de TLC y luego el producto de reacción se templó al agregar agua (20 ml). La extracción se realizó usando EA (20 ml) tres veces y luego una capa de EA separada se lavó con agua (20 ml) tres veces. Una capa de EA separada se trató con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó con vacío. La recrystalización se realizó usando EA/HX, obteniendo de este modo el compuesto **2** (7.9 mg, 40%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.03 (dd, J = 4.8, 1.2Hz, 1H), 7.97-7.94 (dd, J = 4.8, 1.2Hz, 1H), 7.66-7.60 (td, J = 7.5, 1.2Hz, 1H), 7.44-7.38 (td, J = 7.5, 1.2Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)

EJEMPLO 82

Síntesis del Compuesto 82



Compuesto 4: 5-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-3H-nafto[2,1-d]imidazol

THF (2 ml, 0.5M) se añadió a 4-(benciloxi)-2-nitronaftalen-1-amina (300 mg, 1.019 mmol), y luego PtO₂ (20 mg) se añadió a esto y se realizó la desgasificación. Posteriormente, la sustitución se realizó usando H₂. La agitación se realizó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se realizó la filtración. Ácido 2,2-difluoropropiónico (146 mg, 1.325 mmol), DMF (6 ml), y HATU (504 mg, 1.325 mmol) se añadió al filtrado en una dirección, seguido por agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. El radical ácido agitado se añadió a un filtrado y DIPEA (0.36 ml, 2.038 mmol) se añadió a esto, y luego la agitación se realizó durante 0.5 horas a temperatura ambiente. Cuando SM desapareció, AcOH (11 ml, 0.1 M) se vertió en éste y reaccionó durante una hora a 90°C. NaHCO₃ acuoso se añadió al producto de reacción y luego EA se añadió a esto para la extracción. Una capa de EA se secó sobre MgSO₄, y una filtración y destilación con vacío se realizaron. Posteriormente, la purificación se realizó usando una columna, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 182 mg (53%)

Compuesto 5: 2-(1,1-difluoroetil)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-5-ol

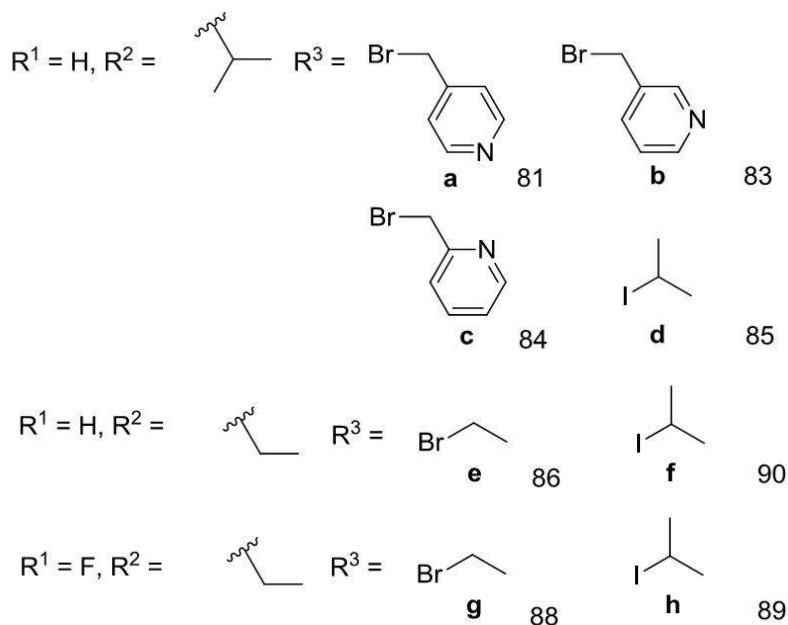
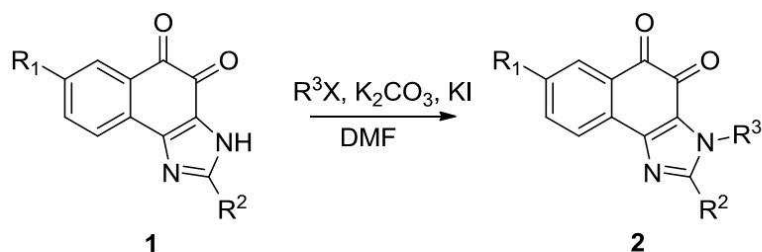
MeOH (2 ml) y MC (1 ml) se vertieron en 5-(benciloxi)-2-(1,1-difluoroetil)-3H-nafto[2,1-d]imidazol (100 mg, 0.3 mmol) y Pd (OH)₂ se añadió a esto. Después de la desgasificación, la sustitución se realizó usando H₂ y luego se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. La filtración se realizó a través de Celite y luego la recristalización se realizó usando EA/Hex, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 59 mg (80%)

Compuesto 82

DMF (1.2 ml, 0.1 M) se añadió a 2-(1,1-difluoroetil)-3H-nafto[2,1-d]imidazol-5-ol (30 mg, 0.12 mmol), y luego IBX (78 mg, 0.132 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. 1 N HCl se añadió a esto y se realizó la extracción al agregar EA a esto. Una capa de EA se secó sobre MgSO₄, se filtró, se destiló con vacío, y se separó usando TLC prep, obteniendo de este modo un compuesto objetivo. 21 mg (67%)

Compuesto 82: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.18 (t, J = 18.9Hz, 2H)

EJEMPLOS 81, 83, 84, 85, 86, 88, y 89Síntesis de los compuestos 81, 83, 84, 85, 86 88, 89, y 90



Método experimental

El compuesto **1** (1.0 mmol) se disolvió en DMF (0.2M). K_2CO_3 (1.5 mmol) y KI (0.01 mmol) se añadieron al producto de reacción y luego se agitó durante 20 minutos. R^3X (1.2 mmol) se añadió al producto de reacción y se calentó a 60°C . Después de confirmar el progreso de la reacción mediante TLC, el producto de reacción se templó con agua (20 ml). La extracción se realizó usando EA (20 ml) tres veces y luego una capa de EA separada se lavó con agua (20 ml) tres veces. Una capa de EA separada se trató con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío. La recrystalización se realizó usando EA/HX o purificación se realizó a través de cromatografía de columna en sílice, obteniendo de este modo el compuesto **2**.

[2a, compuesto 81] rendimiento: 10%, ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.53-8.50 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.12-3.08 (m, 1H), 1.18-1.16 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 6H)

[2b, compuesto 83] rendimiento: 29%, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57-8.55 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 1.34-1.36 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 6H)

[2c, compuesto 84] rendimiento: 10%, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53-8.52 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.71-5.54 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 1.37-1.35 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 6H)

[2d, compuesto 85] rendimiento: 49%, ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.69 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 4.28 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 1H), 3.34-3.26 (m, 5H), 2.47-2.45 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 4H),

1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)

[**2e**, compuesto 86] rendimiento: 44%, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.94 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 4.35-4.28 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.85-2.77 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.46-1.40 (m, 6H)

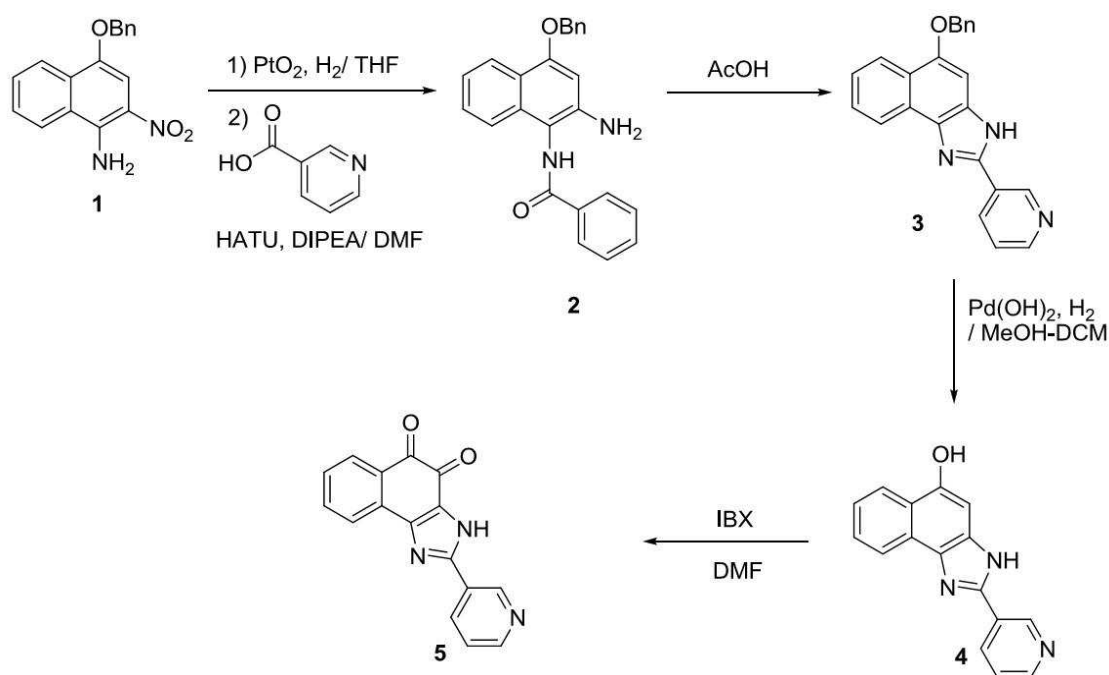
[**2f**, compuesto 90] rendimiento: 10%, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.99 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 2.93-2.85 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.63-1.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.44-1.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

[**2g**, compuesto 88] rendimiento: 10%, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.94 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H), 7.71-7.68 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (td, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.34-4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.84-2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.49-1.40 (m, 6H)

[**2h**, compuesto 89] rendimiento: 10%, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.96 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 2.89-2.84 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.68-1.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.43-1.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

EJEMPLO 87

Síntesis del compuesto 87



El compuesto **1** (300 mg, 6.8 mmol) y PtO_2 (20 mg, 10 % en mol) se disolvieron en THF (10 ml) y luego se agitaron durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Ácido nicotínico (100 mg, 0.815 mmol) y HATU (310 mg, 0.815 mmol) se disolvieron en DMF (34 ml) y se agitaron durante 5 minutos, y luego una solución del compuesto **1** se filtró a través de Celite en la solución de reacción (MC 10 ml). DIPEA (0.53 ml, 3.057 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se vació en hielo y se realizó la extracción usando una solución acuosa saturada de NaCl y EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 , y luego se filtró y se evaporó con vacío. El producto de reacción se disolvió en AcOH (68 ml) nuevamente y luego se agitó durante una hora a 70°C . La solución de reacción se vació en hielo y la neutralización se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso. Posteriormente, la extracción se

realizó usando EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego la separación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Posteriormente, la purificación se realizó mediante recristalización.

5 Sólido color marfil 126 mg

El compuesto **6** (120 mg, 4.65 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (2 ml) y DCM (2 ml) y luego Pd/C al 5% (24 mg, 10 % en mol) se añadió a esto. Una solución de reacción se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno y luego se filtró a través de Celite. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

10 Sólido color marfil 42 mg

En un baño de hielo, el compuesto **4** (40mg, 0.153 mmol) se disolvió en DMF (1.5 ml) y luego IBX (100 mg, 0.168 mmol) se añadió a esto. La reacción se realizó durante 24 horas a temperatura ambiente y luego extracción se realizó usando NaHCO_3 saturado acuoso y EA varias veces. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 y luego se filtró. La solución filtrada se evaporó con vacío y luego se purificó mediante recristalización.

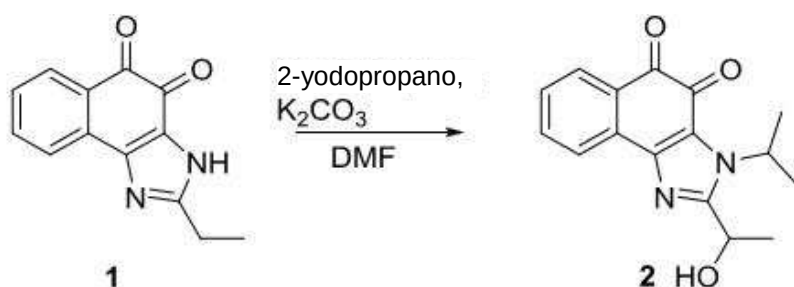
15 Sólido color naranja 20 mg

^1H RMN (300 MHz, pequeña cantidad de CDCl_3 +DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H)

20

EJEMPLO 91

Síntesis del compuesto 91



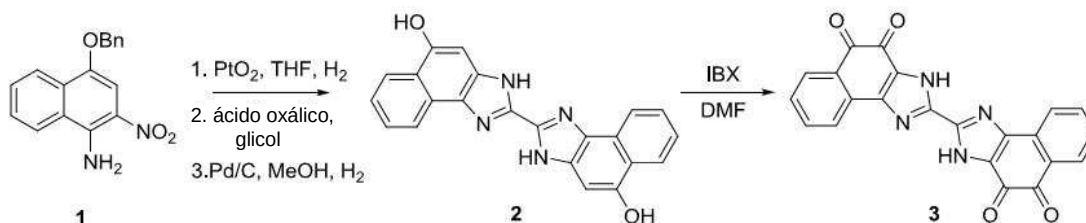
Método experimental

25 El compuesto **1** (0.10 g, 0.442 mmol) se disolvió en DMF (2.2 ml). K_2CO_3 (0.09 g, 0.663 mmol) se añadió al producto de reacción y luego se agitó durante 20 minutos. 2-yodopropano (0.053 ml, 0.530 mmol) se añadió al producto de reacción y se calentó a 60°C . El progreso de la reacción se confirmó a través de TLC y luego el producto de reacción se templó al agregar agua (20 ml). La extracción se realizó usando EA (20 ml) tres veces y luego una capa de EA separada se lavó tres veces con 2N-NaOH (20 ml). Una capa de EA separada se trató con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío. Un producto de reacción concentrado se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, obteniendo de este modo el compuesto **2** (13.1 mg, 11%).

35 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.97 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.47 (br, 1H), 1.68-1.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.63-1.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)

EJEMPLO 92

Síntesis del compuesto 92



1->2

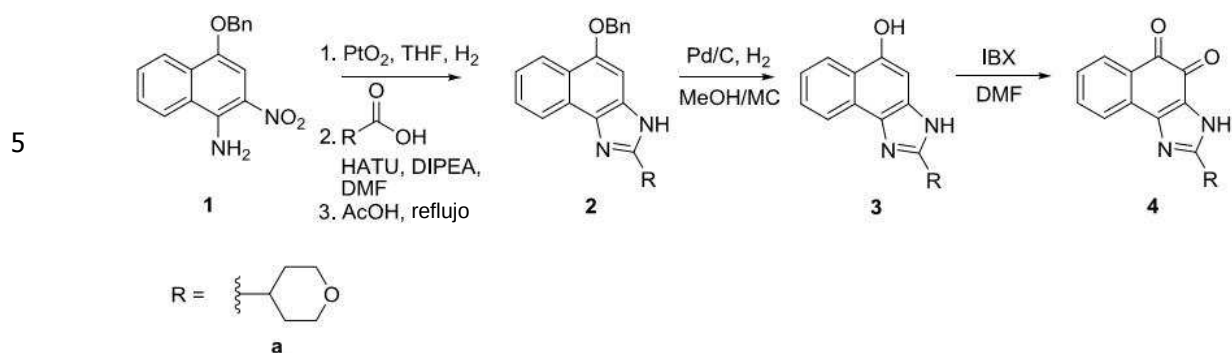
En un matraz de fondo redondo, el compuesto **1** (0.1 g, 0.34 mmol) se disolvió en THF (3.4 ml) y PtO_2 (0.007 g, 0.07% en peso) se añadió a esto. Un espacio interno del matraz se llenó de forma suficiente usando un balón de H_2 y luego se agitó vigorosamente durante 3 horas a temperatura ambiente. En otro matraz de fondo redondo, ácido oxálico deshidratado (0.017 g, 0.136 mmol) se disolvió en glicol (2.7 ml) y se agitó durante 10 minutos. Un primer producto de reacción se filtró usando papel filtro y se lavó con glicol (1 ml), y luego un filtrado se añadió directamente a un segundo producto de reacción. El producto de reacción se refluyó y se agitó durante 12 horas, y luego se templó usando una solución acuosa de NaHCO_3 . El producto de reacción se extrajo usando EA. Una capa de EA se separó, se trató con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío, y luego AcOH (10 ml) se añadió a esto y se refluyó durante 2 horas. EA (20 ml) se añadió al producto de reacción y se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 tres veces. Una capa de EA se separó, se trató con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío. Un producto de reacción concentrado se disolvió en MeOH (0.2M) y luego Pd/C al 5% (0.05 % en mol) se añadió a esto. Un espacio interno del matraz se llenó usando un balón H_2 y luego reacción se realizó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la reacción, la filtración se realizó a través de Celite y luego la recristalización se realizó usando EA/HX, obteniendo de este modo el compuesto **2**.

2->3

El compuesto **2** se disolvió en DMF (0.1 M) y luego la temperatura se disminuyó a 0°C. 47% IBX (1.2 eq) se añadió a esto, seguido por agitación durante 1 hora. El producto de reacción se templó usando una solución acuosa de NaHCO₃ y luego se extrajo usando EA. Una capa de EA se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ varias veces. Una capa de EA se trató con Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó con vacío, obteniendo de este modo el compuesto **3** (2.1 mg, rendimiento del 2% paso 2).

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.92-8.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.20-8.17 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.99-7.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83-7.78 (t, J = 7.5 Hz, 2H)

Síntesis del compuesto 93



1->2

En un matraz de fondo redondo, el compuesto **1** (0.5 g, 1.7mmol) se disolvió en THF (17 ml) y PtO_2 (0.04 g, 0.08% en peso) se añadió a esto. Un espacio interno del matraz se llenó de forma suficiente usando un balón de H_2 y luego se agitó vigorosamente durante 3 horas a temperatura ambiente. En otro matraz de fondo redondo, ácido (1.7 mmol) y HATU (1-[Bis (dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato, 0.65 g, 1.7 mmol) se disolvieron en DMF (3.5 ml) y se agitaron durante 10 minutos. Un primer producto de reacción se filtró usando papel filtro y un filtrado producto de reacción se lavó con DMF (5 ml). Posteriormente, el filtrado se añadió directamente a un segundo producto de reacción. Diisopropiletilamina (0.59 ml, 3.4 mmol) se añadió lentamente al producto de reacción. La agitación se realizó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego el producto de reacción se templó usando una solución acuosa de NaHCO_3 . El producto de reacción se extrajo usando EA. Una capa de EA se separó, se trató con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío, y luego AcOH (10 ml) se añadió a esto y se reflujo durante 2 horas. El producto de reacción se evaporó con vacío, y luego EA (20 ml) se añadió una solución acuosa de NaHCO_3 y se lavó tres veces. Una capa de EA se separó, se trató con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío, y luego la purificación se realizó a través de cromatografía de columna en sílice, obteniendo de este modo el compuesto **2**.

2->3

En un matraz de fondo redondo, el compuesto **2** (1.00 mmol) se disolvió en MeOH/MC (cada uno es 0.2 M) y luego Pd/C al 5% (0.05% en mol) se añadió a esto. Un espacio interno del matraz se llenó usando un balón de H_2 y luego reaccionó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la reacción, la filtración se realizó a través de Celite. Posteriormente, la recrystalización se realizó usando EA/HX o purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto **3**.

3->4

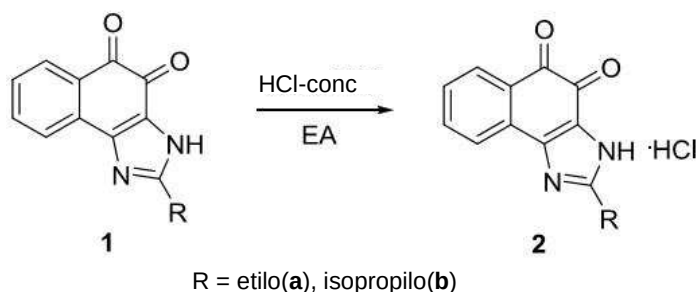
El compuesto **3** (1.0mmol) se disolvió en DMF (0.1 M) y luego se disminuyó la temperatura a 0°C . 47% IBX (1.2 mmol) se añadió a esto, seguido por agitación durante 1 hora. El producto de reacción se templó usando una solución acuosa de NaHCO_3 y luego se

extrajo usando EA. Una capa de EA se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 varias veces. La capa de EA se trató con Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó con vacío. La recristalización se realizó usando EA/HX o purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo de este modo el compuesto **4**.

5 **[4a, compuesto 93]** ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 13.37 (br, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 4H)

EJEMPLOS 94 y 95

Síntesis de los compuestos 94 y 95



1->2

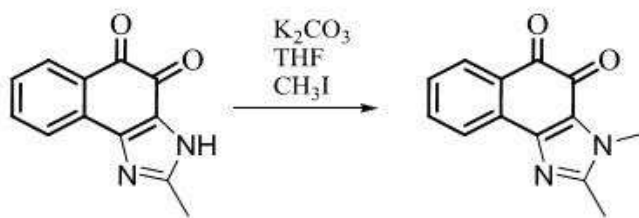
El compuesto **1** (2.0 mmol) se disolvió en EA (0.1 M) y luego la temperatura se disminuyó a 0°C . HCl concentrado al 36% (4.0 mmol) se añadió lentamente a esto, seguido por agitación durante 30 minutos. Los sólidos extraídos se filtraron, se lavó con hexano (10 ml), y se secaron, obteniendo de este modo el compuesto **4**.

[2a, ejemplo 94] rendimiento: 97%, ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.16-8.14 (m, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 1.40-1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)

[2b, ejemplo 95] rendimiento: 95%, ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.06-8.04 (m, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 2.92-2.84 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.36-1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

EJEMPLO 96

Síntesis del compuesto 96



SM (90 mg, 0.42 mmol) se añadió a THF y luego K_2CO_3 (112 mg, 0.84 mmol) y CH_3I (119 mg, 0.84 mmol) se añadieron a esto. Posteriormente, la reacción se realizó durante 16 horas a 70°C . El producto de reacción se congeló, y luego agua se añadió a esto y extrajo

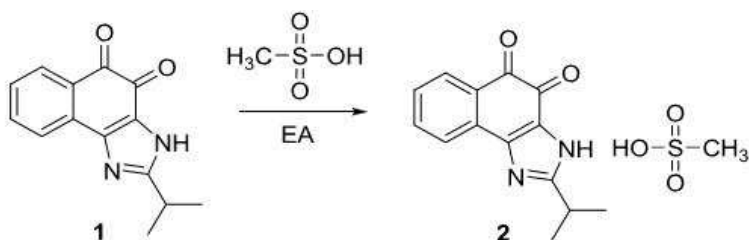
usando EA. Una capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se destiló con vacío, y sometió a cromatografía de columna, obteniendo de este modo un compuesto objetivo.

77 mg (82%)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.49 (s, 3H);

EJEMPLO 97

Síntesis del compuesto 97



1->2

El compuesto 1 (1.0 g, 4.16 mmol) se disolvió en EA (0.1 M) y luego la temperatura se disminuyó a 0°C . Ácido metanosulfónico (0.54 ml, 8.32 mmol) se añadió lentamente a esto, seguido por agitación durante 30 minutos. Los sólidos extraídos se filtraron y se lavaron con EA (10 ml), y luego se lavaron con hexano (10 ml) y secaron, obteniendo de este modo el compuesto 2 (1.4 g, 99%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.16-8.14 (m, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 1.40-1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)

EJEMPLO EXPERIMENTAL 1

Medición de actividad de NQO1

Una solución de reacción enzimática incluía 25 mM Tris/HCl (pH 7.4), 0.14% albúmina de suero bovino, 200 μM NADH, 77 μM citocromo C, y 5 ng de proteína NQO1. La reacción enzimática se inició al agregar NADH y se realizó a 37°C . En este sentido, una velocidad de reacción se midió al observar la absorbancia, que se aumentó debido a la reducción de citocromo C, a 550 nm durante 10 minutos y la actividad de NQO1 fue representada como una cantidad de la reducción de citocromo C [nmol de citocromo C reducido / min / μg de proteína].

Coeficiente de extinción para citocromo C: $21.1 \text{ mmol/L/cm} = 21.1 \mu\text{mol / ml / cm}$

Los resultados se muestran en el cuadro 1 más adelante.

CUADRO 1

	Compuestos	Actividad de NQO1 (5 µM, [nmol citocromo C reducido / min / µg de proteína])
5	Ejemplo 1 (compuesto 1)	177
	Ejemplo 2 (compuesto 2)	143
	Ejemplo 3 (compuesto 3)	139
	Ejemplo 4 (compuesto 4)	122
	Ejemplo 5 (compuesto 5)	153
10	Ejemplo 6 (compuesto 6)	253
	Ejemplo 7 (compuesto 7)	55
	Ejemplo 8 (compuesto 8)	213
	Ejemplo 9 (compuesto 9)	172
	Ejemplo 10 (compuesto 10)	103
15	Ejemplo 11 (compuesto 11)	178
	Ejemplo 12 (compuesto 12)	184
	Ejemplo 13 (compuesto 13)	291
	Ejemplo 14 (compuesto 14)	179
	Ejemplo 15 (compuesto 15)	183.3
20	Ejemplo 16 (compuesto 16)	94.0
	Ejemplo 17 (compuesto 17)	206.9
	Ejemplo 18 (compuesto 18)	177.5
	Ejemplo 19 (compuesto 19)	24.6
	Ejemplo 20 (compuesto 20)	6.4
25	Ejemplo 21 (compuesto 21)	9.1
	Ejemplo 22 (compuesto 22)	206.1
	Ejemplo 23 (compuesto 23)	78.4
	Ejemplo 24 (compuesto 24)	208.2
	Ejemplo 25 (compuesto 25)	173.1
30	Ejemplo 26 (compuesto 26)	223.5
	Ejemplo 27 (compuesto 27)	207.4
	Ejemplo 28 (compuesto 28)	177.2
	Ejemplo 29 (compuesto 29)	215.6
	Ejemplo 30 (compuesto 30)	165.1
35	Ejemplo 31 (compuesto 31)	127.1
	Ejemplo 32 (compuesto 32)	124.2
	Ejemplo 33 (compuesto 33)	152.5
	Ejemplo 34 (compuesto 34)	153.5
	Ejemplo 35 (compuesto 35)	190.3
	Ejemplo 36 (compuesto 36)	164.6
	Ejemplo 37 (compuesto 37)	215.7
	Ejemplo 38 (compuesto 38)	142.1
	Ejemplo 39 (compuesto 39)	104.7
	Ejemplo 40 (compuesto 40)	192.9
	Ejemplo 41 (compuesto 41)	148.4
	Ejemplo 42 (compuesto 42)	57.0
	Ejemplo 43 (compuesto 43)	111.6
	Ejemplo 44 (compuesto 44)	43.4
	Ejemplo 45 (compuesto 45)	188.6
	Ejemplo 46 (compuesto 46)	160.1

5	Ejemplo 47 (compuesto 47)	41.0
	Ejemplo 48 (compuesto 48)	59.8
	Ejemplo 49 (compuesto 49)	128.4
	Ejemplo 50 (compuesto 50)	100.6
	Ejemplo 51 (compuesto 51)	140.8
10	Ejemplo 52 (compuesto 52)	60.3
	Ejemplo 53 (compuesto 53)	112.6
	Ejemplo 54 (compuesto 54)	126.9
	Ejemplo 55 (compuesto 55)	139.8
	Ejemplo 56 (compuesto 56)	24.6
15	Ejemplo 57 (compuesto 57)	75.7
	Ejemplo 58 (compuesto 58)	53.4
	Ejemplo 59 (compuesto 59)	149.3
	Ejemplo 60 (compuesto 60)	140.1
	Ejemplo 61 (compuesto 61)	204.1
20	Ejemplo 62 (compuesto 62)	113.3
	Ejemplo 63 (compuesto 63)	40.3
	Ejemplo 64 (compuesto 64)	189.5
	Ejemplo 65 (compuesto 65)	93.5
	Ejemplo 66 (compuesto 66)	56.0
25	Ejemplo 67 (compuesto 67)	143.1
	Ejemplo 68 (compuesto 68)	143.0
	Ejemplo 69 (compuesto 69)	160.5
	Ejemplo 70 (compuesto 70)	83.9
	Ejemplo 71 (compuesto 71)	124.7
30	Ejemplo 72 (compuesto 72)	51.0
	Ejemplo 73 (compuesto 73)	180.8
	Ejemplo 74 (compuesto 74)	193.5
	Ejemplo 75 (compuesto 75)	26.9
	Ejemplo 76 (compuesto 76)	183.5
35	Ejemplo 77 (compuesto 77)	223.3
	Ejemplo 78 (compuesto 78)	81.7
	Ejemplo 79 (compuesto 79)	96.9
	Ejemplo 80 (compuesto 80)	162.6
	Ejemplo 81 (compuesto 81)	169.4
	Ejemplo 82 (compuesto 82)	70.2
	Ejemplo 83 (compuesto 83)	162.5
	Ejemplo 84 (compuesto 84)	172.0
	Ejemplo 85 (compuesto 85)	135.4
	Ejemplo 86 (compuesto 86)	220.0
	Ejemplo 87 (compuesto 87)	94.7
	Ejemplo 88 (compuesto 88)	187.4
	Ejemplo 89 (compuesto 89)	145.0
	Ejemplo 90 (compuesto 90)	241.3
	Ejemplo 91 (compuesto 91)	206.9
	Ejemplo 92 (compuesto 92)	186.8
	Ejemplo 93 (compuesto 93)	207.3
	Ejemplo 94 (compuesto 94)	135.6
	Ejemplo 95 (compuesto 95)	228.1

Ejemplo 96 (compuesto 96)	21.4
Ejemplo 97 (compuesto 97)	-

Como se muestra en el cuadro 1, se puede confirmar que los compuestos según la presente invención exhiben actividad de NQO1.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 2

Medición de la cantidad de cambio de lactato dentro de las células

Las células se trataron con 400 µl de 6% PCA, y luego se recolectaron y extrajeron. Se realizó la centrifugación (13000 rpm, 10 min). Un precipitado se secó usando un Speed-Vac y luego se midió un peso de precipitado seco. Se neutralizó un sobrenadante usando 400 µl de 1 M KOH y su volumen final se ajustó a 1 ml usando 0.33 M KH₂PO₄/K₂HPO₄, pH 7.5. Se realizó la centrifugación (13000 rpm, 10 min) y se midió la cantidad de lactato a partir de un sobrenadante (Megazyme, K-LATE).

Los resultados se muestran en el cuadro 2 más adelante.

CUADRO 2

Compuestos	Cantidad de cambio de lactato en las células (nmol/mg de célula)
Ejemplo 1 (compuesto 1)	6.1
Ejemplo 2 (compuesto 2)	7.3
Ejemplo 3 (compuesto 3)	11.3
Ejemplo 4 (compuesto 4)	9.1
Ejemplo 5 (compuesto 5)	8.5
Ejemplo 6 (compuesto 6)	4.6
Ejemplo 7 (compuesto 7)	11.4
Ejemplo 8 (compuesto 8)	10.0
Ejemplo 9 (compuesto 9)	8.0
Ejemplo 10 (compuesto 10)	9.9
Ejemplo 11 (compuesto 11)	7.2
Ejemplo 12 (compuesto 12)	7.0
Ejemplo 14 (compuesto 14)	12.4
Ejemplo 15 (compuesto 15)	7.2
Ejemplo 16 (compuesto 16)	5.8

5	Ejemplo 17 (compuesto 17)	6.0
	Ejemplo 18 (compuesto 18)	6.6
	Ejemplo 19 (compuesto 19)	6.5
	Ejemplo 21 (compuesto 21)	-
	Ejemplo 22 (compuesto 22)	-
10	Ejemplo 22 (compuesto 22)	7.3
	Ejemplo 23 (compuesto 23)	5.6
	Ejemplo 24 (compuesto 24)	4.3
	Ejemplo 25 (compuesto 25)	6.1
	Ejemplo 26 (compuesto 26)	5.7
15	Ejemplo 27 (compuesto 27)	9.6
	Ejemplo 28 (compuesto 28)	6.8
	Ejemplo 29 (compuesto 29)	8.1
	Ejemplo 30 (compuesto 30)	6.3
	Ejemplo 31 (compuesto 31)	5.1
20	Ejemplo 32 (compuesto 32)	5.8
	Ejemplo 33 (compuesto 33)	4.7
	Ejemplo 34 (compuesto 34)	4.9
	Ejemplo 35 (compuesto 35)	8.1
	Ejemplo 36 (compuesto 36)	7.8
25	Ejemplo 37 (compuesto 37)	10.3
	Ejemplo 38 (compuesto 38)	5.2
	Ejemplo 39 (compuesto 39)	8.4
	Ejemplo 40 (compuesto 40)	9.7
	Ejemplo 41 (compuesto 41)	7.2
30	Ejemplo 42 (compuesto 42)	8.9
	Ejemplo 43 (compuesto 43)	6.0
	Ejemplo 44 (compuesto 44)	9.5
	Ejemplo 45 (compuesto 45)	5.7
	Ejemplo 46 (compuesto 46)	8.9
35	Ejemplo 47 (compuesto 47)	5.9
	Ejemplo 48 (compuesto 48)	5.1
	Ejemplo 49 (compuesto 49)	5.2
	Ejemplo 50 (compuesto 50)	-

5	Ejemplo 51 (compuesto 51)	-
	Ejemplo 52 (compuesto 52)	-
	Ejemplo 53 (compuesto 53)	-
	Ejemplo 54 (compuesto 54)	-
	Ejemplo 55 (compuesto 55)	-
10	Ejemplo 56 (compuesto 56)	-
	Ejemplo 57 (compuesto 57)	-
	Ejemplo 58 (compuesto 58)	-
	Ejemplo 59 (compuesto 59)	-
	Ejemplo 60 (compuesto 60)	-
15	Ejemplo 61 (compuesto 61)	-
	Ejemplo 62 (compuesto 62)	-
	Ejemplo 63 (compuesto 63)	-
	Ejemplo 64 (compuesto 64)	-
	Ejemplo 65 (compuesto 65)	-
20	Ejemplo 66 (compuesto 66)	-
	Ejemplo 67 (compuesto 67)	-
	Ejemplo 68 (compuesto 68)	-
	Ejemplo 69 (compuesto 69)	-
	Ejemplo 70 (compuesto 70)	-
25	Ejemplo 71 (compuesto 71)	-
	Ejemplo 72 (compuesto 72)	-
	Ejemplo 73 (compuesto 73)	-
	Ejemplo 74 (compuesto 74)	-
	Ejemplo 75 (compuesto 75)	-
30	Ejemplo 76 (compuesto 76)	-
	Ejemplo 77 (compuesto 77)	-
	Ejemplo 78 (compuesto 78)	8.0
	Ejemplo 79 (compuesto 79)	-
	Ejemplo 80 (compuesto 80)	-
35	Ejemplo 81 (compuesto 81)	-
	Ejemplo 82 (compuesto 82)	-
	Ejemplo 83 (compuesto 83)	-
	Ejemplo 84 (compuesto 84)	-

5	Ejemplo 85 (compuesto 85)	-
	Ejemplo 86 (compuesto 86)	-
	Ejemplo 87 (compuesto 87)	-
	Ejemplo 88 (compuesto 88)	-
	Ejemplo 89 (compuesto 89)	-
10	Ejemplo 90 (compuesto 90)	-
	Ejemplo 91 (compuesto 91)	-
	Ejemplo 92 (compuesto 92)	-
	Ejemplo 93 (compuesto 93)	-
	Ejemplo 94 (compuesto 94)	-
15	Ejemplo 95 (compuesto 95)	-
	Ejemplo 96 (compuesto 96)	5.7
	Ejemplo 97 (compuesto 97)	-

Del cuadro 2, la actividad de lactato dentro de las células de acuerdo con ejemplos de la presente invención puede ser confirmada. Ya que una relación de NAD/NADH corresponde a una relación de piruvato/lactato, las relaciones de NAD/NADH dentro de citosoles pueden medirse a partir de la relación de piruvato/lactato. Por lo tanto, cuando la cantidad de lactato disminuye, una relación de NAD/NADH dentro de una célula incrementa.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-1
Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrados con el compuesto de acuerdo con el ejemplo 1

Se prepararon ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 10 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO. Dos ratones se criaron en cada jaula de crianza de policarbonato (200W x 260L x 130H (mm), triple brillo) en la que la temperatura es de 20 a 24°C, humedad relativa es de 35 a 65%, iluminación es de 150 a 300 lux, noche y día son de 12 horas, y el escape se realizó a 10 a 15 cambios de aire por hora. Como una alimentación, se utilizó una dieta baja en grasas (11.9 kcal % de grasa, 5053, LabDiet) fabricado por ORIENTBIO. La alimentación es contenida en un alimentador y se dejó la ingesta libre. Como el agua potable, el agua, que está contenida en una botella basada en policarbonato de 250 ml, se purifica a través de un filtro y un esterilizador se utiliza y se deja la ingesta libre.

El compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 sintetizado en la presente invención se administró oralmente a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en cantidades de 40 mg/kg, 80 mg/kg, y 120 mg/kg, respectivamente, una vez cada día por dos semanas. Para la administración, se utilizó una jeringa desechable equipada con una sonda para administración oral y 10 ml/kg del compuesto se administró oralmente en el estómago. Como controles, tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J se administraron con 0.1% de sulfato de lauril sódico (SLS) en

una cantidad de 120 mg/kg de la misma manera como se describió anteriormente. Después de la administración, una relación de incremento de peso dependiente del tiempo, cambio de peso, y cantidad de ingesta se midieron y los resultados se ilustran en la figura 1 posterior.

Los pesos de los animales experimentales se midieron inmediatamente antes de la administración de un material de prueba y siete veces a la semana a partir de un día de iniciación de administración a un día de terminación de prueba. Los pesos totales incrementados se calcularon restando los pesos medidos en un día de la iniciación del experimento de los pesos medidos un día antes de un día de terminación del experimento. Las cantidades de ingesta de alimento se calcularon midiendo las cantidades de suministro de alimentación y cantidades restantes dos veces por semana a partir de un día de iniciación de la administración de material de prueba a un día de terminación de prueba para cada individuo.

Como se muestra en las gráficas de la figura 1 posterior, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administradas del compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 se reducen significativamente, en comparación con los controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-2

Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrados con el compuesto de acuerdo con el ejemplo 1

Los experimentos se realizaron bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo Experimental 3-1 excepto que los ob/ob Lep C57BL/6J de 6 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, el compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 se administró a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 100 mg/kg, y 100 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 2 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 2 posterior, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados de compuesto del ejemplo 1 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente, en comparación con los controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-3

Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrados con el compuesto de acuerdo con los ejemplos 3 y 13

Los experimentos se realizaron en las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3-1 excepto que los ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 11 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, cada

uno de los compuestos de acuerdo con los ejemplos 3 y 13 se administró a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 100 mg/kg, 100 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y se realizaron experimentos por un total de 6 días. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 3 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 3 posterior, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J 6 semanas después de la administración de los compuestos de los ejemplos 3 y 13 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente, en comparación con los controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-4

Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrados con el compuesto de acuerdo con los ejemplos 4 y 5

Los experimentos se realizaron bajo las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3-1 excepto que los ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 12 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se preparan, cada uno de los compuestos de acuerdo con los ejemplos 4 y 5 se administró a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 150 mg/kg, 150 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y se realizaron experimentos por una total de una semana. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 4 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 4 posterior, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso y cambio de peso de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados con los compuestos de los ejemplos 4 y 5 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente y las cantidades de ingesta de los ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados con el compuesto de acuerdo con el ejemplo 5 se reducen significativamente, en comparación con los controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-5

Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrados con el compuesto de acuerdo con los ejemplos 5 y 6

Los experimentos se realizaron bajo las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3-1 excepto que los ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 15 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, los compuestos de acuerdo con los ejemplos 5 y 6 se administraron a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 150 mg/kg, 150 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada

uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y los experimentos se llevaron a cabo por un total de una semana. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 5 posterior.

5 Como se ilustra en las gráficas de la figura 5 posterior, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados con los compuestos de los ejemplos 5 y 6 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente, en comparación con los controles.

10 **EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-6**
Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrado con los
compuestos de acuerdo con los ejemplos 8, 9 y 12

Los experimentos se realizaron bajo las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3-1 excepto que ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 10 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, los compuestos de acuerdo con los ejemplos 8, 9, y 12 se administraron a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 150 mg/kg, 150 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y los experimentos se llevaron a cabo por un total de una semana. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 6 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 6 posterior, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados con los compuestos de los ejemplos 8, 9 y 12 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente, en comparación con los controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-7
Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrados con los
30 **compuestos de acuerdo con los ejemplos 17, 18, 22, y 23**

Los experimentos se realizaron bajo las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3-1 excepto que los ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 6 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, los compuestos de acuerdo con los ejemplos 17, 18, 22, y 23 se administraron a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 100 mg/kg, 100 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y los experimentos se llevaron a cabo por un total de una semana. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 10 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 10 posterior, se puede confirmar que

relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados con los compuestos de los ejemplos 17, 18, 22, y 23 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente en algunas secciones, en comparación con los controles.

5

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-8

Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrados con el compuesto de acuerdo con el ejemplo 26

10 Los experimentos se realizaron en las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3-1 excepto que los ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 10 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, el compuesto de acuerdo con el ejemplo 26 se administró a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 150 mg/kg, 150 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres
15 ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y los experimentos se llevaron a cabo por un total de cinco días . Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 11 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 11 posterior, se puede confirmar que
20 relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados con los compuesto del ejemplo 26 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente en algunas secciones, en comparación con los controles.

25

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-9

Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrados con el compuesto de acuerdo con el ejemplo 30

Los experimentos se realizaron bajo las mismas condiciones que en el ejemplo
30 experimental 3-1 excepto que ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 6.5 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, el compuesto de acuerdo con el ejemplo 30 se administró a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 100 mg/kg, 100 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y experimentos llevados a cabo por un total de
35 una semana. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 12 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 12 posterior, se puede confirmar que
relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob
40 Lep C57BL/6J administrados con los compuesto del ejemplo 30 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente en algunas secciones, en comparación con los

controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-10

Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrados con los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1 y 35

Los experimentos se realizaron bajo las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3-1 excepto que ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 6 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1 y 35 se administraron a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 100 mg/kg, 100 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y los experimentos se llevaron a cabo por un total de dos semanas. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 13 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 13 posterior, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados con los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1 y 35 de acuerdo con el método anterior se reduce significativamente en algunas secciones, en comparación con los controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-11

Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrado con los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 38 y 96

Los experimentos se realizaron bajo las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3-1 excepto que ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 6.5 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 38, y 96 se administraron a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 100 mg/kg, 100 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y los experimentos se llevaron a cabo por un total de una semana. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 14 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 14 posterior, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados con los compuestos de los ejemplos 1, 38, y 96 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente en algunos secciones, en comparación con los controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-12

Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrado con los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 33 y 35

Los experimentos se realizaron bajo las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3-1 excepto que ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 6 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 33, y 35 se administraron a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 100 mg/kg, 100 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y los experimentos se llevaron a cabo por un total de dos semanas. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 15 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 2 posterior, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados con los compuestos de los ejemplos 1, 33, y 35 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente en algunas secciones, en comparación con los controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-13

Efectos de pérdida de peso en ratones obesos (ob/ob) administrado con los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 41 y 45

Los experimentos se realizaron bajo las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3-1 excepto que ratones ob/ob Lep C57BL/6J de 6 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon, los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 41, y 45 se administraron a tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J en una cantidad de 100 mg/kg, 100 mg/kg de 0.1% de SLS se administró a cada uno de tres ratones ob/ob Lep C57BL/6J como controles, y los experimentos se llevaron a cabo por un total de una semana. Las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta dependiendo del tiempo de administración se midieron y los resultados se ilustran en la figura 16 posterior.

Como se ilustra en las gráficas de la figura 16 posterior, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, y cantidades de ingesta de ratones ob/ob Lep C57BL/6J administrados con los compuestos de los ejemplos 1, 41, y 45 de acuerdo con el método anterior se reducen significativamente en algunas secciones, en comparación con los controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 4

Efectos de pérdida de peso en ratones diabéticos (db/db) administrados con el compuesto de acuerdo con el ejemplo 1

Los ratones db/db C57BLKS/J de 7 semanas de edad (Chales River laboratories Japan, Inc.) que tienen características diabéticas genéticas disponibles de ORIENTBIO se prepararon. Dos ratones se criaron en cada jaula de crianza de policarbonato (200W x 260L x 130H (mm), triple brillo) en la que la temperatura fue de 20 a 24°C, humedad
5 relativa fue de 35 a 50%, la iluminación fue de 150 a 300 lux, noche y día fueron de 12 horas, y el escape se realizó a 10 a 15 cambios de aire por hora. Como una alimentación, se utilizó una dieta baja en grasas (11.9 kcal % de grasa, 5053, LabDiet) fabricado por ORIENTBIO. La alimentación es contenida en un alimentador y se dejó la ingesta libre. Como el agua potable, el agua, que está contenida en una botella basada en policarbonato de 250 ml, se purifica a
10 través de un filtro y un esterilizador se utiliza y se deja la ingesta libre.

El compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 sintetizado en la presente invención se administró oralmente a tres ratones db/db C57BLKS/J en cantidades de 40 mg/kg, 80 mg/kg, y 120 mg/kg, respectivamente, una vez cada día durante cuatro semanas. Para la administración, se utilizó una jeringa desechable equipada con una sonda para administración
15 oral y 10 ml/kg del compuesto se administró oralmente en el estómago. Como controles, tres ratones db/db C57BLKS/J se administraron con 0.1% de SLS en una cantidad de 120 mg/kg de la misma manera como se describió anteriormente. Después de la administración, una relación de incremento de peso dependiente del tiempo, cambio de peso, y cantidad de ingesta se midieron y los resultados se ilustran en la figura 7 posterior. Además, se midió el
20 azúcar en sangre y los resultados se ilustran en la figura 8 posterior.

Los pesos de los animales experimentales se midieron inmediatamente antes de la administración de una sustancia de prueba y seis veces a la semana a partir de un día de iniciación de administración a un día de terminación de la prueba. Los pesos totales incrementados se calcularon restando los pesos medidos en un día de la iniciación del
25 experimento de los pesos medidos un día antes de un día de terminación del experimento. Las cantidades de ingesta de alimento se calcularon midiendo las cantidades de suministro de alimentación y cantidades restantes dos veces por semana a partir de un día de iniciación de la administración de material de prueba a un día de terminación de prueba para cada individuo. El azúcar en sangre se midió antes de un día de iniciación de administración del
30 material de prueba y una vez a la semana entre un día de iniciación de administración y un día de terminación de la prueba.

Como se muestra en las gráficas de las figuras 7 y 8 posteriores, se puede confirmar que las relaciones de incremento de peso, cambio de peso, cantidades de ingesta y cantidades de azúcar en la sangre de ratones db/db C57BLKS/J administrados con el
35 compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 se reducen significativamente, en comparación con los controles.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 5**Resultados del nivel de glucosa y mediciones de hemoglobina glucosilada (Hb1Ac) en ratones diabéticos (db/db) administrados con el compuesto de acuerdo con el ejemplo****1**

5

Ratones db/db C57BLKS/J de 10 semanas de edad que tienen características de obesidad genética disponibles de ORIENTBIO se prepararon. Dos ratones se criaron en cada jaula de crianza de policarbonato (200W x 260L x 130H (mm), triple brillo) en la que la temperatura fue de 20 a 24°C, humedad relativa fue de 35 a 50%, la iluminación fue de 150 a 300 lux, noche y día fueron de 12 horas, y el escape se realizó a 10 a 15 cambios de aire por hora. Como una alimentación, se utilizó una dieta baja en grasas (11.9 kcal % de grasa, 5053, LabDiet) fabricado por ORIENTBIO. La alimentación es contenida en un alimentador y se dejó la ingesta libre. Como el agua potable, el agua, que está contenida en una botella basada en policarbonato de 250 ml, se purifica a través de un filtro y un esterilizador se utiliza y se deja la ingesta libre.

15

El compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 sintetizado en la presente invención se administró oralmente a tres ratones db/db C57BLKS/J en cantidades de 40 mg/kg, 80 mg/kg, y 120 mg/kg, respectivamente. Para la administración, se utilizó una jeringa desechable equipada con una sonda para administración oral y 10 ml/kg del compuesto se administró oralmente en el estómago. Como controles, tres ratones db/db C57BLKS/J se administraron con 0.1% de SLS en una cantidad de 120 mg/kg de la misma manera como se describió anteriormente. Después de la administración, los ratones se mantuvieron en ayunas durante 14 horas y los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada de los mismos se midieron. Los resultados se ilustran en la figura 9 posterior.

20

Como se muestra en las gráficas de la figura 9 posterior, se puede confirmar que los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada de ratones db/db C57BLKS/J administrados de compuesto de acuerdo con el ejemplo 1 se reducen significativamente, en comparación con los controles.

25

Aunque las modalidades preferidas de la presente invención se han descrito con fines ilustrativos, aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que varias modificaciones, adiciones y sustituciones son posibles, sin desviarse del alcance y esencia de la invención como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

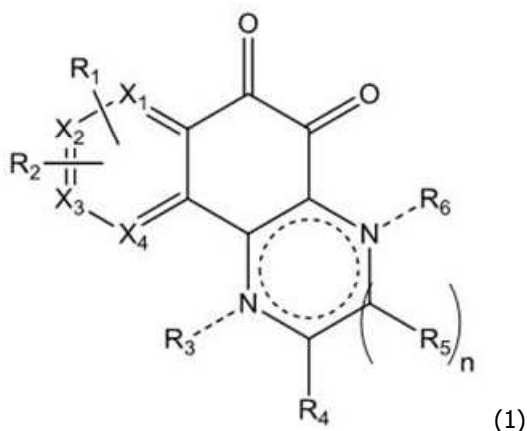
30

35

40

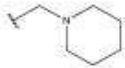
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la fórmula (1) siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o su diastereómero farmacéuticamente aceptable:

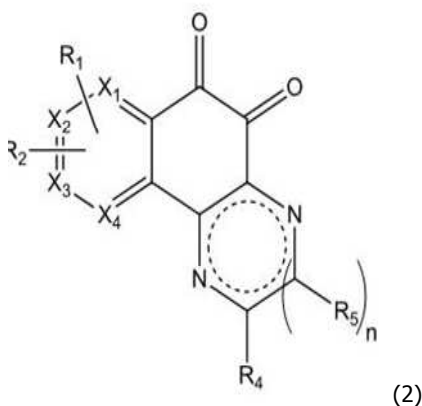


en donde R_1 y R_2 cada uno es independientemente hidrógeno, un halógeno, alcoxi de C1-C20 sustituido o no sustituido, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2-C10 sustituido o no sustituido, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{NR}'_1(\text{CO}(\text{O})\text{R}'_2)$, $-\text{NR}'_1(\text{C}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2)$, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}'_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}(\text{O})\text{R}'_1$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{NR}'_1(\text{SO}(\text{O})\text{R}'_2)$, $-\text{CSNR}'_1\text{R}'_2$, o R_1 y R_2 forman una estructura de anillo de arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento o una estructura de anillo de heteroarilo de C2-C10 sustituido o no sustituido, donde R'_1 y R'_2 cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C1-C8 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}''_1\text{R}''_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido o $\text{NR}''_1\text{R}''_2$ sustituido o no sustituido; donde R''_1 y R''_2 cada uno es independientemente hidrógeno, o alquilo de C1-C3, o R''_1 y R''_2 forman una estructura de anillo de arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento; R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 cada uno es independientemente hidrógeno, un halógeno, alquilo de C1-C9 sustituido o no sustituido, alqueno de C2-C20 sustituido o no sustituido, alcoxi de C1-C20 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C1-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ - $\text{NR}'_3\text{R}'_4$ sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ - OR'_3 sustituido o no sustituido, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}'_3$, $-\text{CONR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3(\text{C}(\text{O})\text{R}'_4)$, $-\text{SO}(\text{O})\text{R}'_3$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3(\text{SO}(\text{O})\text{R}'_4)$, $-\text{CSNR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{CH}_2\text{A}$ cuando el compuesto de fórmula (1) es "A", o $-\text{A}$ cuando el compuesto de fórmula (1) es "A"; donde R'_3 y R'_4 cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -arilo de C4-C10

sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, o $-CO(O)R''_3$, o R'_3 y R'_4 forman una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través de un acoplamiento o heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido; R'_5 , y R'_6 cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C3; R''_3 es alquilo de C1-C6, en donde el grupo sustituido es al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, un halógeno, alquilo de C1-C10, alqueno de C2-C10, alquino de C2-C10, alcoxi de C1-C10, alcoxycarbonilo de C1-C10, cicloalquilo de C3-C8, heterocicloalquilo de C2-C8, arilo de C4-C10, y heteroarilo de C2-C10; R_3 y R_4 cada uno no es independientemente arilo de C4-C10, R_4 y R_6 cada uno no es independientemente

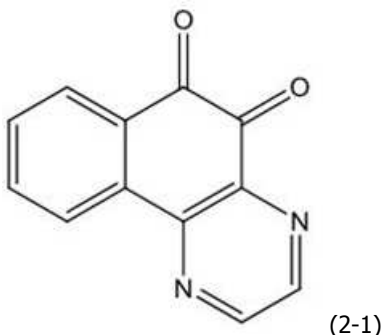
arilo de C4-C10, R_4 no es hidrógeno, metilo,  cuando R_3 es como se definió antes, y R_5 no es fenilo; m y m' cada uno es independientemente un número natural de 1 a 4; el heteroátomo es al menos uno seleccionado de N, O, y S; X_1 , X_2 , X_3 y X_4 cada uno es independientemente CH o N; y n es 0 o 1, cuando n es 0, sus átomos de carbono vecinos forman una estructura de anillo a través de acoplamiento directo.

2.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (2) a continuación:



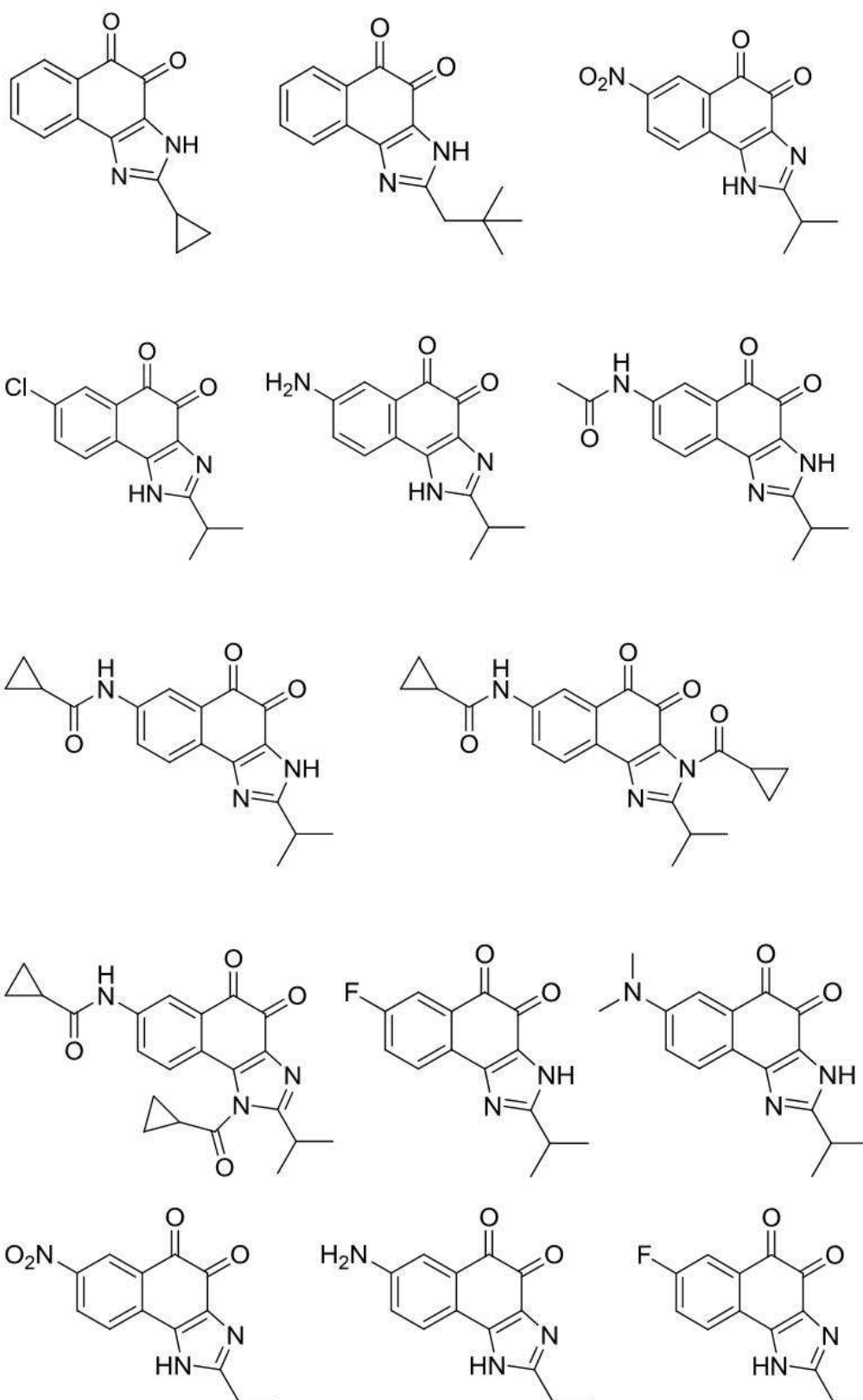
en donde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son iguales a lo definido en la fórmula (1).

3.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula (2-1) a continuación:



heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento, o una estructura de anillo de heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido; R'_5 , y R'_6 cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C3; R''_3 es alquilo de C1-C6; en donde el grupo sustituido es al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, un halógeno, alquilo de C1-C10, alqueno de C2-C10, alquino de C2-C10, alcoxi de C1-C10, alcocarbonilo de C1-C10, cicloalquilo de C3-C8, heterocicloalquilo de C2-C8, arilo de C4-C10, y heteroarilo de C2-C10; m es un número natural de 1 a 4; y el heteroátomo es al menos uno seleccionado de N, O, y S.

7.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (3) o el compuesto de fórmula (4) es uno de los compuestos a continuación:

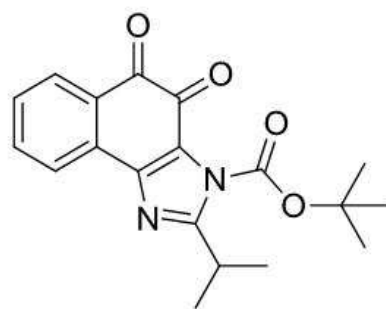
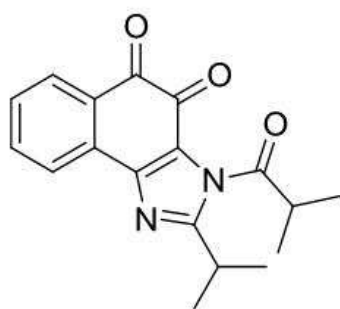


5

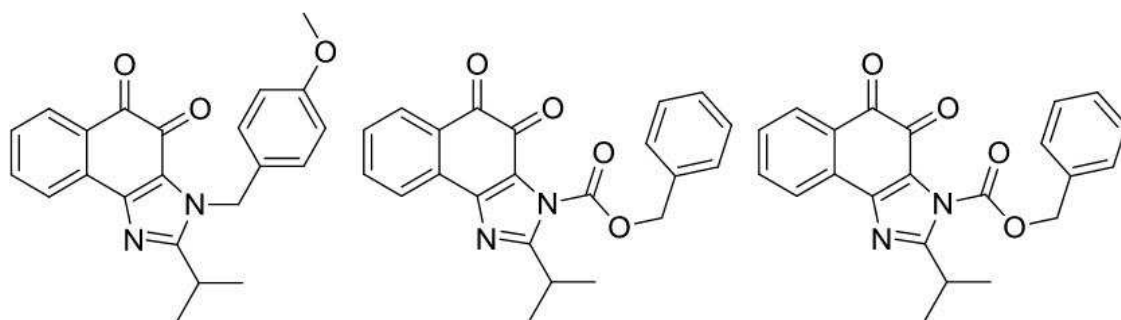
10



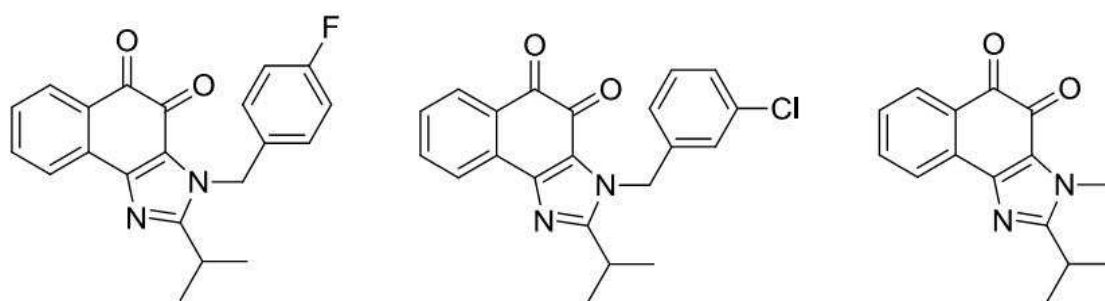
15



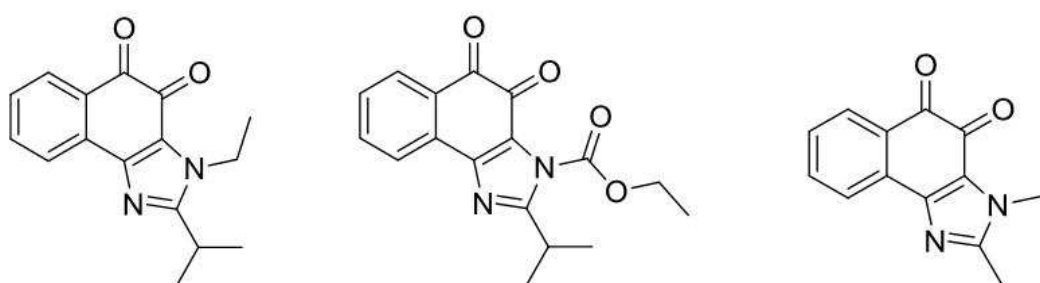
5



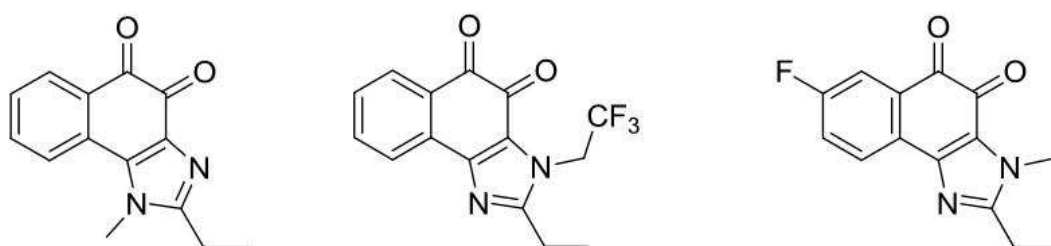
10



15



20

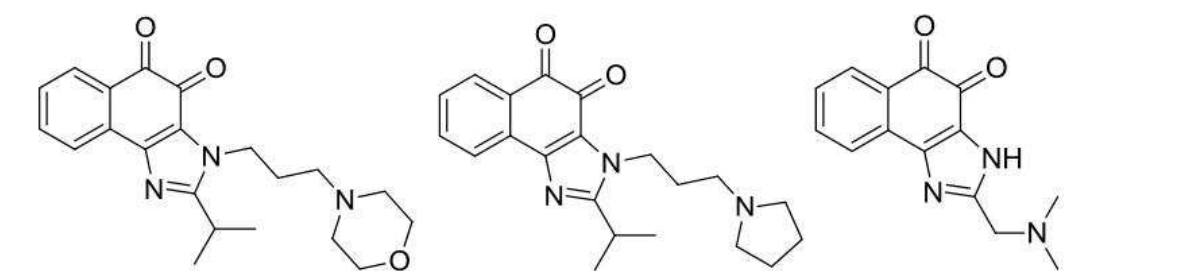
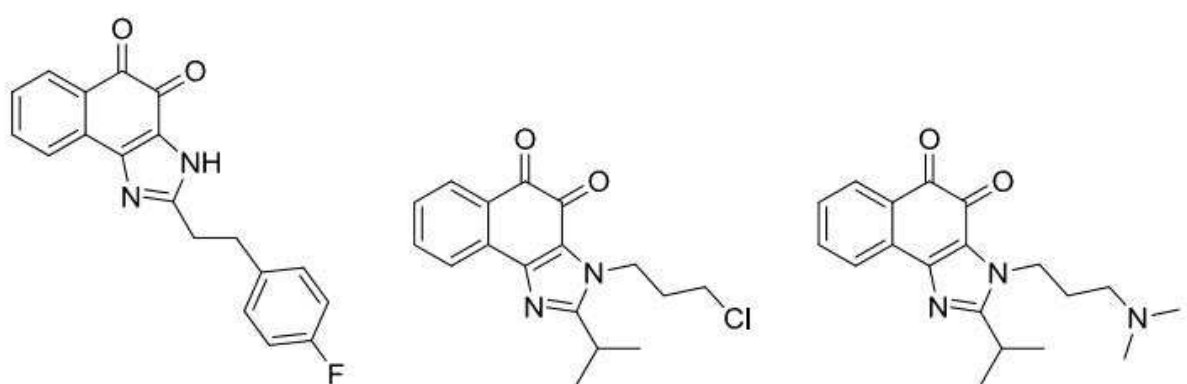
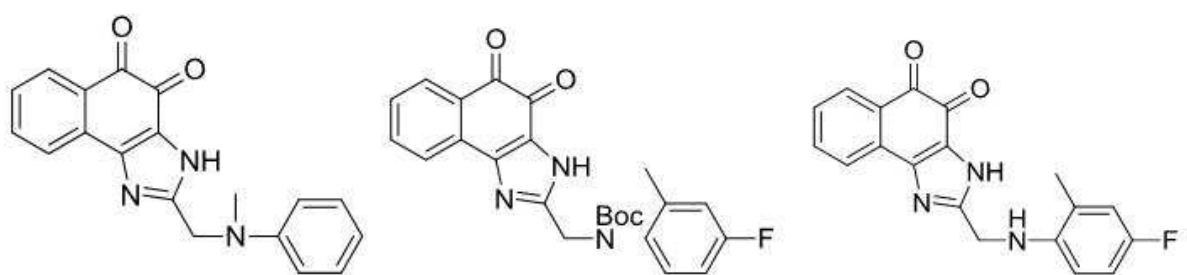
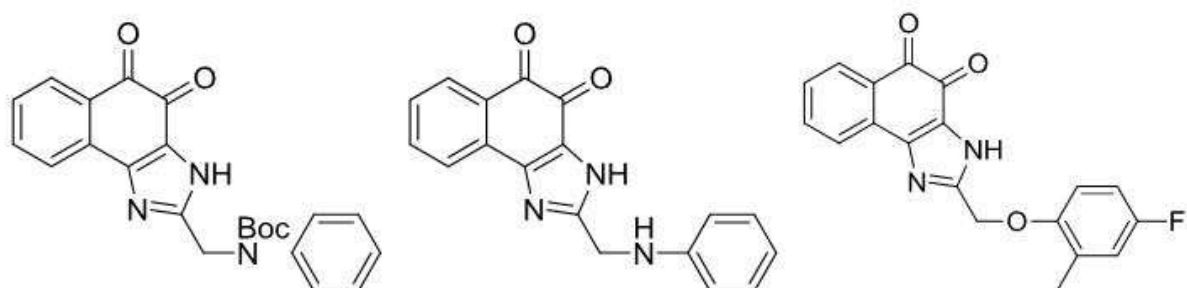
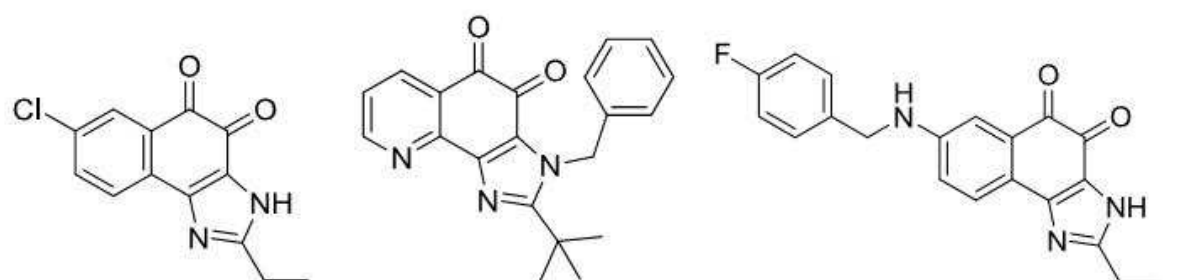


25

30

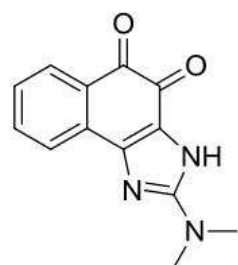
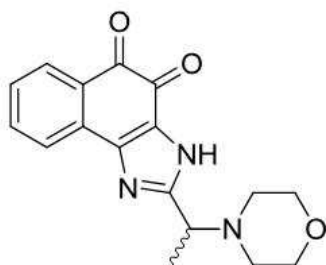


35

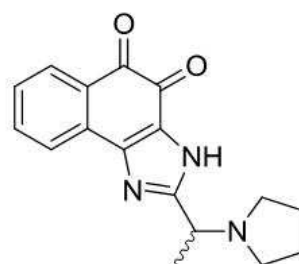
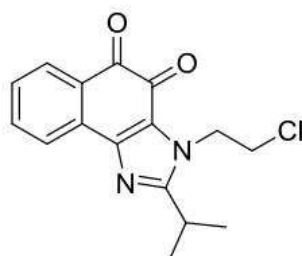


35

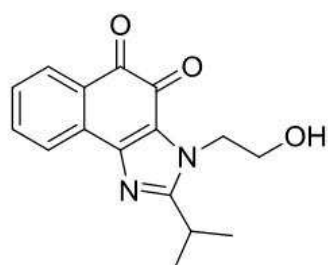
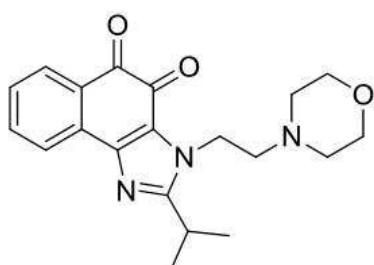
5



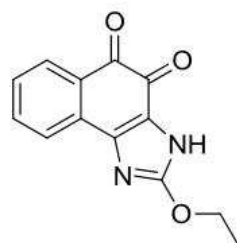
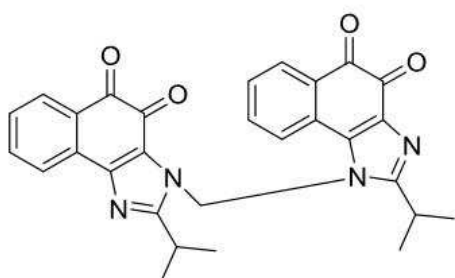
10



15

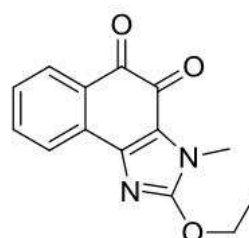
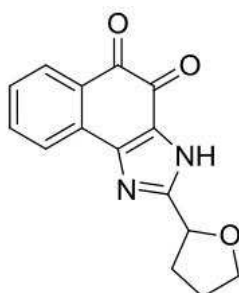
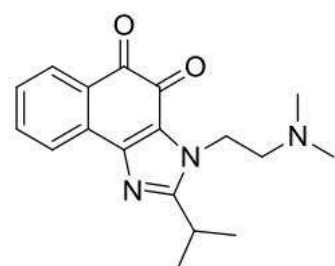


20

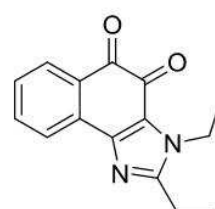
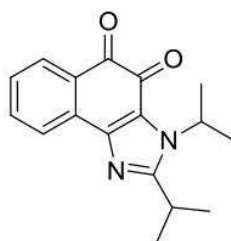
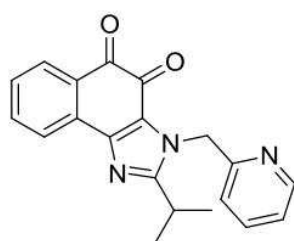
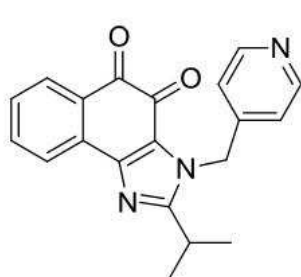
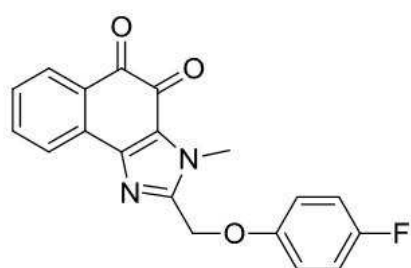
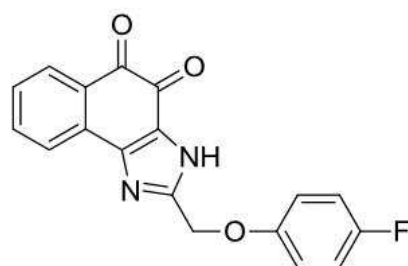
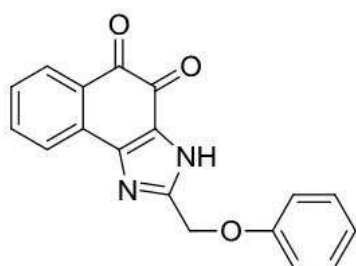
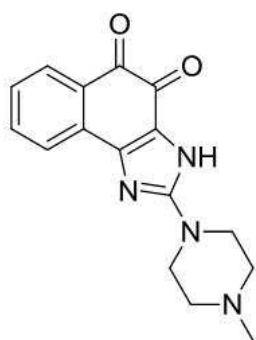


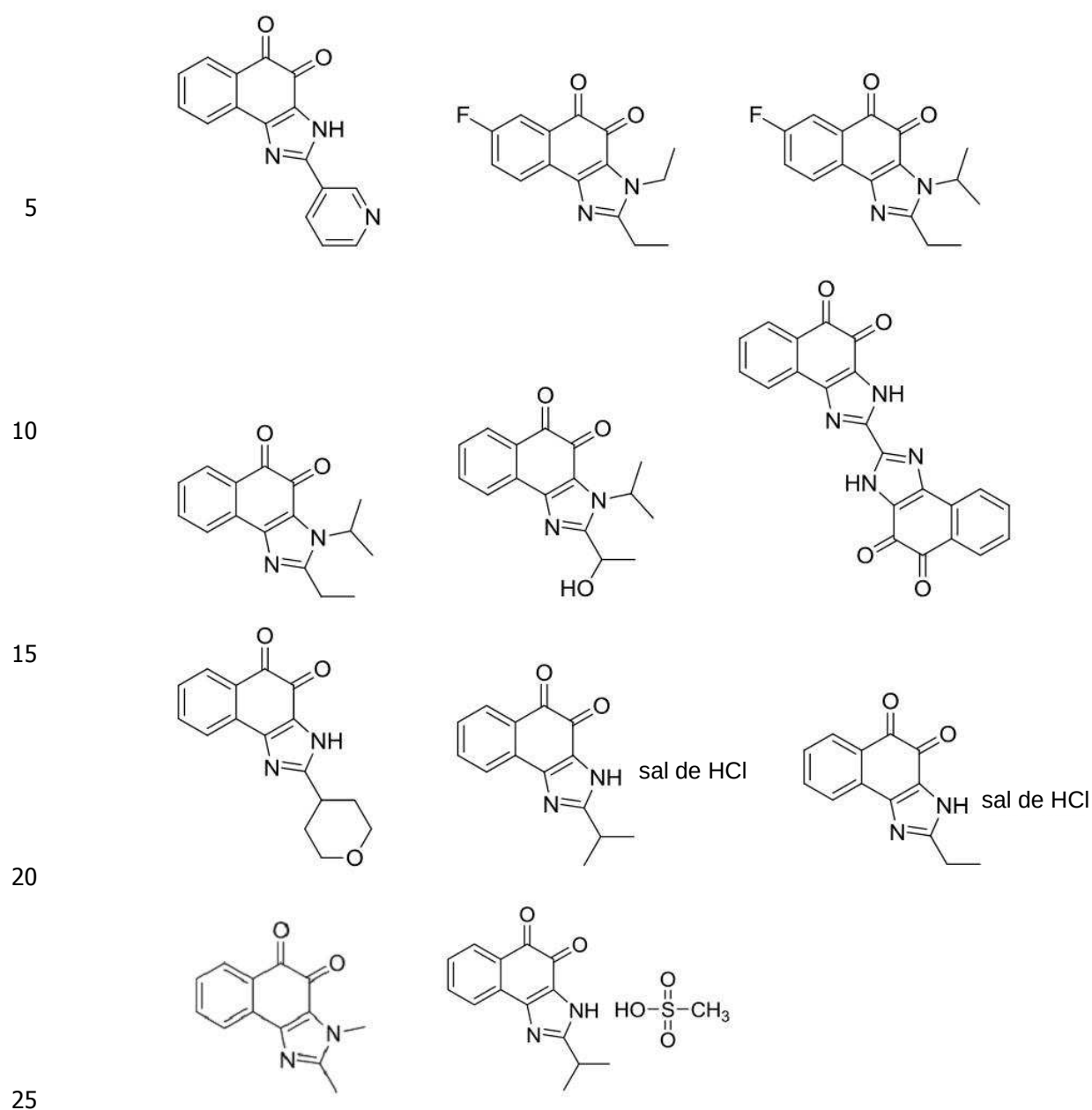
25

30



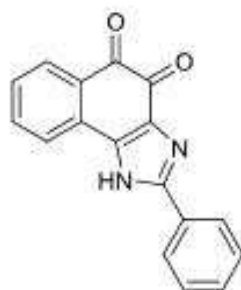
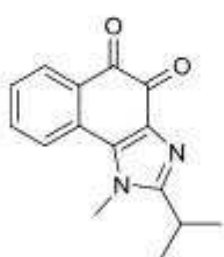
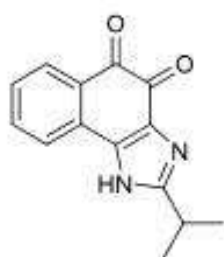
35



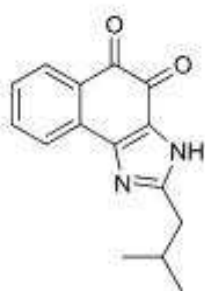
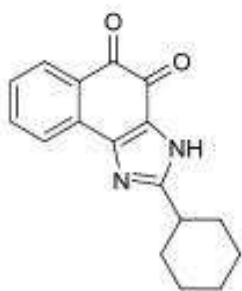
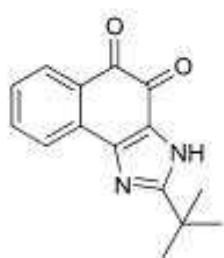


8.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (3) o el compuesto de fórmula (4) es uno de los compuestos a continuación:

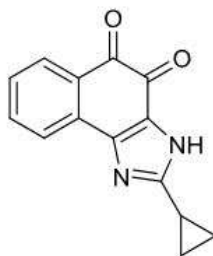
5



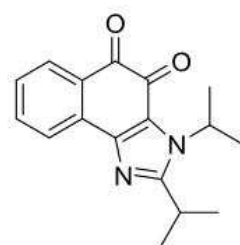
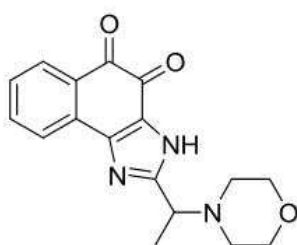
10



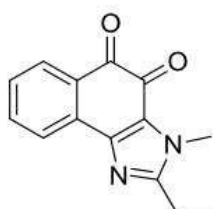
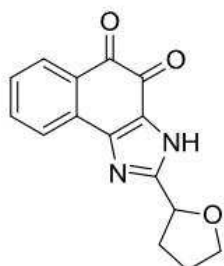
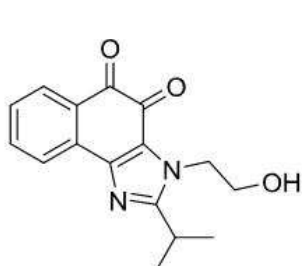
15



20



25

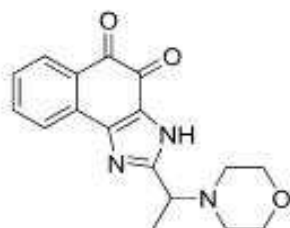
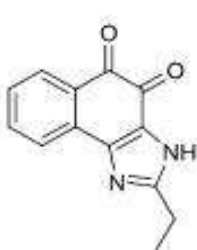
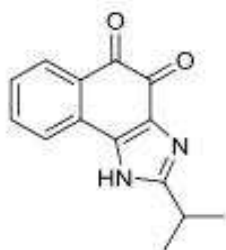


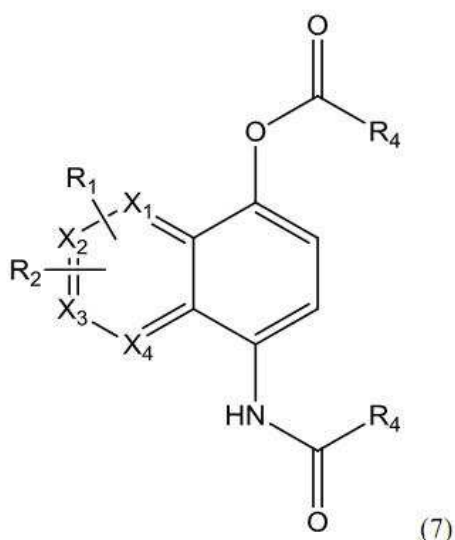
30

35

9.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (3) o el compuesto de fórmula (4) es uno de los compuestos a continuación:

40





en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 , R_2 , y R_4 son iguales a lo definido en fórmula (1); Z' es un halógeno o $R'COO^-$, donde R' es alquilo de C1-C9 sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, o arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, en donde el grupo sustituido es al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, un halógeno, alquilo de C1-C10, alqueno de C2-C10, alquino de C2-C10, alcoxi de C1-C10, alcocarbonilo de C1-C10, cicloalquilo de C3-C8, heterocicloalquilo de C3-C8, arilo de C4-C10, y heteroarilo de C5-C10; e Y es $-NH_2$, $-NH_3Z$ o $-NO_2$, donde Z es un halógeno.

11.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque X_1 y X_4 en la fórmula (5) son cada uno independientemente CH o N y X_2 y X_3 es CH.

12.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque comprende adicionalmente: B-1) hidrolizar el éster del compuesto generado en la introducción (B); y B-2) generar un producto final mediante la reacción del compuesto generado en la hidrolización de éster (B-1) con R_3Z o R_6Z , donde R_3 y R_6 son iguales a lo definido en la fórmula (1) y Z es un halógeno, entre (B) la introducción y (C) la reducción.

13.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque comprende al menos uno seleccionado secuencialmente del grupo que consiste en: F) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación de (E) y HNO_3 en condiciones ácidas; G) reducir $-NO_2$ a $-NH_2$ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción de (F); y H) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (G) con MZ'' , en donde M es hidrógeno o un metal bivalente y Z'' es un halógeno, en condiciones ácidas para generar un producto final.

14.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque comprende adicionalmente: F) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación de (E) con HNO_3 en condiciones ácidas; G) reducir $-NO_2$ a $-NH_2$ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción de (F); e I) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (G) con R_1Z'' o R_2Z'' , donde R_1 y R_2 cada uno es igual a lo definido en la reivindicación 1 y Z'' es un halógeno, para generar un producto final.

15.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque comprende adicionalmente: F') hacer reaccionar el compuesto generado en la generación de (E) con $(R_6)_2O$, R_3Z'' o R_6Z'' , donde R_3 y R_6 cada uno es igual a lo definido en la reivindicación 1 y Z'' es un halógeno, para generar un producto final.

16.-El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque comprende adicionalmente: G') hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción (F') con R_8R_9NH para generar un producto final, donde R_8 y R_9 cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C5, R_8 y R_9 forman una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 o una estructura de anillo de heteroarilo de C4-C10 a través del acoplamiento, en donde un heteroátomo es al menos uno seleccionado del grupo que consta de N, O, y S.

17.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque comprende adicionalmente: F'') introducir $-NO_2$ mediante la reacción del compuesto generado en la generación de (E) con HNO_3 en condiciones ácidas para generar un producto final

18.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque comprende adicionalmente: G'') reducir $-NO_2$ a $-NH_2$ a través de la hidrogenación del compuesto generado en la introducción de (F'') para generar un producto final.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque comprende adicionalmente: H'') hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (G'') con cualquiera seleccionado del grupo que consiste en (i) a (iv) a continuación para generar un producto final, i) MZ'' en condiciones ácidas, en donde M es hidrógeno o un metal bivalente y Z'' es un halógeno, ii) R'_2COCl o $(R'_2)_2O$ en condiciones básicas, donde R'_2 es igual a lo definido en la reivindicación 1), iii) paraformaldehído o R_7COH , donde R_7 es alquilo de C1-C4, en presencia de una condición de $NaBH_3CH$ o $NaBH_4$, y iv) R_3Z_2'' o R_6Z_2'' , donde R_3 y R_6 cada uno es igual a lo definido en reivindicación 1 y Z_2'' es un halógeno, después de la reacción con MZ_1'' , donde M es hidrógeno o metal bivalente y Z_1'' es un halógeno, en condiciones ácidas.

20.- El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque comprende adicionalmente: I'') hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción de (H'') con R_3Z'' o R_6Z'' , donde R_3 y R_6 cada uno es igual a lo definido en reivindicación 1 y Z'' es un halógeno, para generar un producto final.

21.- Un método de preparación del compuesto de fórmula (1) de la reivindicación 1, comprendiendo el método: A₁) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con una base y luego con $Z'Z$, donde Z' es $C_6H_5CH_2-$, $CH_3OC_6H_4CH_2-$ o $-CH_3-$ y Z es un halógeno; B₁) hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción (A₁) con el compuesto de fórmula (6) y luego la reacción de HNO_3 en condiciones ácidas para introducir $-NO_2$; C₁) reducir $-NO_2$ a $-NH_2$ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción de (B₁); D₁) ciclizar el compuesto generado en la reducción de (C₁) en condiciones ácidas; y E₁) generar un producto final mediante la oxidación después de hidrolizar el compuesto generado en la ciclización (D₁), en donde los compuestos de fórmulas (5) y (6) son iguales a lo definido en la reivindicación 10.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque comprende adicionalmente: F₁) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación de (E₁) con R₃Z'' o R₆Z'', donde R₃ y R₆ cada uno es igual a lo definido en reivindicación 1 y Z'' es un halógeno, para generar un producto final.

5 23.- Un método de preparación del compuesto de fórmula (1) de la reivindicación 1, comprendiendo el método: A₂) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con Z'Z, donde Z' es C₆H₅CH₂-, CH₃OC₆H₄CH₂- o -CH₃- y Z es un halógeno; B₂) reducir -NO₂ a -NH₂ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (A₂); C₂) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (B₂) con el compuesto de fórmula (6) en una condición básica y
10 luego la reacción con HNO₃ en condiciones ácidas para introducir -NO₂; D₂) reducir -NO₂ a -NH₂ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (C₂); E₂) la ciclización del compuesto generado en la reducción de (D₂) en condiciones ácidas; y F₂) hidrogenar el compuesto generado en la ciclización (E₂) y luego generar un producto final mediante oxidación, en donde los compuestos de fórmulas (5) y (6) son iguales a lo definido en la reivindicación 10.

15 24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque, en el compuesto de fórmula (5), X₁ es N, X₂, X₃, y X₄ son CH, e Y es NO₂.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque comprende, entre la reducción (D₂) y la ciclización (E₂), D₂-1) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (D₂) con R₃Z o R₆Z, donde R₃ y R₆ son iguales a lo
20 definido en la fórmula (1) y Z es un halógeno.

26.- Un método de preparación del compuesto de fórmula (1) de la reivindicación 1, comprendiendo el método: A₃) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con Z'Z, donde Z' es C₆H₅CH₂-, CH₃OC₆H₄CH₂- o -CH₃- y Z es un halógeno; B₃) reducir -NO₂ a -NH₂ a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (A₃); C₃) introducir -NO₂ por la reacción del
25 compuesto generado en la reducción (B₃) con HNO₃ en condiciones ácidas y luego la reducción de -NO₂ a -NH₂ mediante reducción; D₃) hacer reaccionar el compuesto generado en la introducción (C₃) con R₄COOH, (R₄)₂O, carbonildiimidazol (CDI), (CH₂)_n (COOH)₂ o (R₄)₄C, donde R₄ es igual a lo definido en reivindicación 1 y n' es un entero de 0 o más; E₃) reducir después de ciclar selectivamente el compuesto generado en la reacción (D₃) en condiciones
30 ácidas y hacer reaccionar selectivamente con R₁₀R₁₁NH; y F₃) generar un producto final mediante la oxidación del compuesto generado en la reducción (E₃), el compuesto de fórmula (5) es igual a lo definido en la reivindicación 10, R₁₀ y R₁₁ cada uno es independientemente hidrógeno, un halógeno, o alquilo de C1-C5 sustituido o no sustituido, o R₈ y R₉ forman una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del
35 acoplamiento, o una estructura de anillo de heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, donde un heteroátomo es al menos uno seleccionado del grupo que consta de N, O, y S, y un grupo sustituido es metilo, etilo o propilo.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque comprende: G₃) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación (F₃) con
40 CF₃COOH (ácido trifluoroacético; TFA) o alquilo de C1-C4 para generar un producto final.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además

porque comprende: C₃') hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción (B₃) con HNO₃ en condiciones ácidas para introducir -NO₂; D₃') hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción (C₃') con R₄COOZ₁, (R₄)₂O, o (R₄)₄C, donde R₄ es igual a lo definido en la fórmula (1) y Z₁ es hidrógeno o un halógeno; E₃') la reducción del compuesto generado en la reacción (D₃') y luego la ciclización en condiciones ácidas; y F₃') oxidar el compuesto generado en la reducción (E₃') para generar un producto final.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 26 o 28, caracterizado además porque comprende: G₃') hacer reaccionar el compuesto generado en la generación (F₃) o la oxidación (F₃') con R₃Z₂O R₆Z₂, donde R₃ y R₆ son iguales a lo definido fórmula (1) y Z₂ es un halógeno, para generar un producto final.

30.- Un método de preparación del compuesto de fórmula (1) de la reivindicación 1, comprendiendo el método: hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) posterior con H₂NCH₂CH₂NH₂ en un solvente prótico para ciclizar; y generar un producto final mediante la oxidación del compuesto generado en la reacción (a).

31.- Una composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención de síndromes metabólicos, que comprende (a) una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (1) de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, tautómero, enantiómero, y/o su diastereómero farmacéuticamente aceptable; y (b) un portador, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

32.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada además porque los síndromes metabólicos incluyen obesidad, síndrome de hígado graso, arteriosclerosis, apoplejía, infarto de miocardio, trastornos cardiovasculares, enfermedades cardíacas isquémicas, diabetes, hiperlipidemia, hipertensión, retinitis o insuficiencia renal, enfermedad de Huntington, e inflamación.

33.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque los síndromes metabólicos son el síndrome del hígado graso, diabetes o enfermedad de Huntington.

34.- Un método de tratamiento o prevención de síndromes metabólicos usando una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (1) de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un compuesto representado por la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o 5 diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo, un método de preparación del mismo, y una composición farmacéutica, que tiene efectos para el tratamiento o la prevención de síndromes metabólicos, que comprende el mismo; en donde R_1 a R_6 , X_1 a X_4 , y n son iguales a lo definido en la reivindicación 1.