

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **203678**

(21) Numer zgłoszenia: **361142**

(13) **B1**

(22) Data zgłoszenia: **22.11.2001**

(51) Int.Cl.  
**C07C 43/215 (2006.01)**  
**C07C 49/84 (2006.01)**

(86) Data i numer zgłoszenia międzynarodowego:  
**22.11.2001, PCT/EP01/13605**

(87) Data i numer publikacji zgłoszenia międzynarodowego:  
**30.05.2002, WO02/42248**  
**PCT Gazette nr 22/02**

(54) **Pochodna naftalenu, sposób jej wytwarzania  
oraz kompozycja farmaceutyczna zawierająca tę pochodną naftalenu**

(30) Pierwszeństwo:  
**24.11.2000,GB,0028702.9**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**20.09.2004 BUP 19/04**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**30.10.2009 WUP 10/09**

(73) Uprawniony z patentu:  
**NOVARTIS AG,Basel,CH**

(72) Twórca(y) wynalazku:  
**Christopher Thomas Brain,Londyn,GB**  
**Andrew James Culshaw,Londyn,GB**  
**Edward Karol Dziadulewicz,Londyn,GB**  
**Ulrich Schopfer,Lörrach,DE**

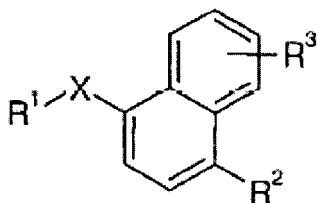
(74) Pełnomocnik:  
**Łazewska Sławomira, Rzecznik Patentowy,**  
**Łazewska i Łazewski**

**PL 203678 B1**

## Opis wynalazku

Wynalazek dotyczy nowej pochodnej naftalenu, a także sposobu wytwarzania tej pochodnej i kompozycji farmaceutycznej zawierającej tę pochodną. Pochodna naftalenu według wynalazku wykazuje aktywność w zakresie wiązania się z receptorem kannabinoidowym (CB), co sprawia, że jako agonista tego receptora znajduje zastosowanie w medycynie, w szczególności w leczeniu bólu wywołanego różnymi czynnikami, jak również jako środek przeciwzapalny, przeciwobrzękowy lub zwiotczający mięśnie gładkie.

Przedmiotem wynalazku jest pochodna naftalenu o wzorze I



(I)

w którym

X oznacza -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)-, -P(=O)(OCH<sub>3</sub>)-, -P(=O)(OH)-, -N(H)-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -N(H)C(=O)-N(H)-, -C(=O)-, -C(O)O-, -N(H)C(=O)-, -C(H)(OH)-, -C(H)=N-, -C(H)=C(H)-, -CH<sub>2</sub>N(H)- lub -C(=NH)-;

R<sup>1</sup> oznacza grupę fenyłową, naftyłową, 1,2,3,4-tetrahydronaftyłową, indolilową, chinolinyłową, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinyłową, izochinolinyłową, benzimidazolilową, 2-okso-1,3-dihydrobenzimidazolilową, benzoksadiazolilową, benzotiadiazolilową, benzotriazolilową i indanyłową, przy czym każda z tych grup jest niepodstawiona lub podstawiona jednym lub większą liczbą podstawników, wybranych niezależnie od siebie spośród następujących grup: hydroksylowej, karboksylowej, aminokarbonylowej, nitrowej, halogenu, grupy cyjanowej, -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH, tetrazolilowej, 1,2,4-triazolilowej, pirazolilowej, imidazolilowej, grupy piperazylinyłowej podstawionej grupą C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową, grupy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilowej, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilotio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoksyłowej niepodstawionej lub podstawionej grupą hydroksylową lub morfolinyłową,

oraz grupy -N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>, gdzie R<sup>11</sup> i R<sup>12</sup> są niezależnie od siebie wybrane spośród następujących grup: atomu wodoru, grupy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilowej niepodstawionej lub podstawionej grupą hydroksylową, fenyłową, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkilową, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową)<sub>2</sub> lub hydroksy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową,

grupy -C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilowej, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilokarbonylowej i -S(=O)<sub>2</sub>- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilowej,

R<sup>2</sup> oznacza atom wodoru, -OR<sup>4</sup> lub -N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>,

R<sup>4</sup> oznacza grupę C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alkenylowej lub C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilowej, przy czym grupa C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilowa jest niepodstawiona lub podstawiona grupą hydroksylową, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksyłową, -C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową, morfolinyłową, piperidyłową, fenyłową lub oksadiazolilową, przy czym grupa fenyłowa lub oksadiazolilowa jest niepodstawiona lub podstawiona grupą C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksyłową, nitrową, aminową lub -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową)<sub>2</sub>,

R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> niezależnie od siebie wybrane są spośród następujących grup: atomu wodoru, grupy C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilowej niepodstawionej lub podstawionej grupą morfolinyłową,

oraz grupy -C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilowej,

R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru, grupę cyjanową, oksadiazolilową, piperazylinyłową lub tetrazolilową, przy czym grupa oksadiazolilowa, piperazylinyłowa lub tetrazolilowa jest niepodstawiona lub podstawiona grupą metylową,

grupę -C(=O)-R<sup>7</sup>, -OR<sup>8</sup> lub -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>,

R<sup>7</sup> oznacza grupę hydroksylową, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksyłową, aminową lub -N(H)-CH<sub>2</sub>-C(=O)-OH,

R<sup>8</sup> oznacza atom wodoru,

grupę C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilową niepodstawioną lub podstawioną grupą karboksylową, metoksykarbonyłową, -C(=O)-N(H)-N(H)-C(=O)-CH<sub>3</sub> lub oksadiazolilową podstawioną grupą C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową, grupę -C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową lub -C(=O)-naftyłową, oraz

R<sup>9</sup> i R<sup>10</sup> niezależnie od siebie są wybrane spośród następujących grup: atomu wodoru, grupy C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilowej i C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenylowej,

przy czym

(a) gdy X oznacza  $-C(=O)-$ , i  $R^2$  i  $R^3$  oznaczają atom wodoru lub  $R^2$  oznacza atom I wodoru, i  $R^3$  oznacza grupę 4-metoksylową,  $R^1$  oznacza podstawnik inny niż grupa 1-naftylova lub 4-metoksy-1-naftylova;

(b) gdy X oznacza  $-C(=O)-$  lub  $-CH(OH)-$ ,  $R^1$  oznacza podstawnik inny niż grupa fenylowa;

(c) gdy X oznacza  $-C(=O)-$  lub  $-C(=NH)-$  i  $R^2$  lub  $R^3$  oznacza  $-N(R^5)R^6$ ,  $R^1$  oznacza podstawnik inny niż grupa dimetyloaminofenylowa i dietyloaminofenylowa,

(d) gdy X oznacza  $-CH=CH-$  lub  $-CH=N-$ ,  $R^2$  oznacza podstawnik inny niż wodór;

(e) gdy X oznacza  $-CH_2-N(H)-$ ,  $R^1$  oznacza podstawnik inny niż grupa 2,4-diamino-5-metylopirydo[2,3-d]pirymidynylowa;

(f) gdy X oznacza  $-N(H)-C(=O)-$ ,  $R^2$  oznacza podstawnik inny niż grupa aminowa;

(g) gdy X oznacza  $-S-$ ,  $-S(=O)_2-$ ,  $-S(=O)_2N(H)-$ ,  $-N(CH_3)-$ ,  $-P(=O)(OCH_3)-$  lub  $-C(=O)O-$ ,  $R^1$  oznacza podstawnik inny niż grupa fenylowa;

(h) gdy X oznacza  $-NH-$ ,  $R^1$  oznacza podstawnik inny niż grupa fenylowa i 4,6-dimetylopirymidylowa;

(i-1) gdy X oznacza  $-N(H)-C(=O)-N(H)-$ ,  $R^2$  oznacza podstawnik inny niż grupa metoksylova, i  $R^3$  oznacza atom wodoru,  $R^1$  oznacza podstawnik inny niż grupa 4-metoksynaft-1-ylowa;

(i-2) gdy X oznacza  $-N(H)-C(=O)-N(H)-$ ,  $R^2$  oznacza grupę etoksylową, i  $R^3$  oznacza atom wodoru,  $R^1$  oznacza podstawnik inny niż grupa 4-etoksynaft-1-ylowa;

(j) gdy X oznacza  $-C(H)=N-$ ,  $R^2$  oznacza podstawnik inny niż grupa metoksylova lub dimetyloaminowa;

(k) gdy X oznacza  $-P(=O)(OH)-$ , a  $R^2$  i  $R^3$  oznaczają atomy wodoru,  $R^1$  oznacza podstawnik inny niż grupa fenylowa;

(l) gdy X oznacza  $-CH_2-N(H)-$ , a  $R^2$  i  $R^3$  oznaczają atomy wodoru lub  $R^2$  oznacza grupę metoksylova a  $R^3$  oznacza atom wodoru, lub  $R^2$  oznacza atom wodoru a  $R^3$  oznacza grupę 2-metoksylova,  $R^1$  oznacza podstawnik inny niż grupa 2,4-diaminopirydo[2,3-d]pirymid-6-ylowa,

w postaci wolnej zasady wolnej zasady lub w postaci soli addycyjnej z kwasem.

W korzystnym wariacie realizacji pochodnej naftalenu według wynalazku X oznacza grupę  $-C(=O)-$ ,  $R^1$  oznacza grupę naftylova,  $R^2$  oznacza grupę  $-O-(CH_2)_4CH_3$ , zaś  $R^3$  oznacza atom wodoru. W szczególnie korzystnym wariacie realizacji pochodnej naftalenu według wynalazku X oznacza grupę  $-C(=O)-$ ,  $R^1$  oznacza grupę 1-naftylova,  $R^2$  oznacza grupę  $-O-(CH_2)_4CH_3$ , zaś  $R^3$  oznacza atom wodoru.

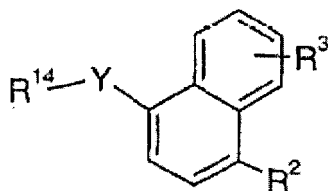
Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania pochodnej naftalenu o wzorze I określonym powyżej, w którym to sposobie:

(a) związek o wzorze II



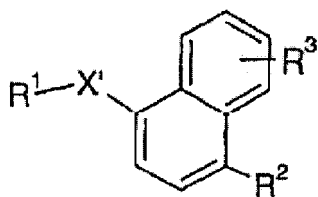
w którym  $R^1$  ma takie znaczenie, jak zdefiniowano w zastrzeżeniu 1 dla wzoru I i  $R^{13}$  oznacza  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-I$ ,  $-Cl$ , grupę 1,8-bis(dimetyloamino)naftalenylowa,  $-COOH$ ,  $-NH_2$ ,  $-H$ , grupę karbonitrylowa,  $-O$ -trifluorometanosulfonylowa, lub  $-C(=O)Cl$ ,

poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze III



(III)

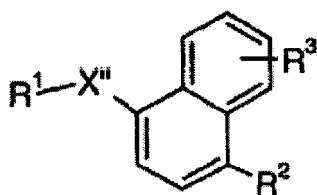
w którym  $R^2$  i  $R^3$  mają takie znaczenie, jak zdefiniowano w zastrzeżeniu 1 dla wzoru I, Y oznacza  $-O-$ ,  $-S(=O)_2-O-$ ,  $-P(=O)(OCH_3)-$ , pojedyncze wiązanie,  $-C(=O)-O-$ ,  $-C(=O)-$  lub  $-O-B(OH)-$  i  $R^{14}$  oznacza atom wodoru,  $-I$  lub  $-Cl$ , otrzymując związek o wzorze Ia



(Ia)

w którym  $R^1$ ,  $R^2$  i  $R^3$  mają takie znaczenie, jak zdefiniowano w zastrzeżeniu 1 dla wzoru I, zaś  $X'$  oznacza  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-P(=O)(OCH_3)-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-S(=O)_2-$  [uzyskany w etapie (a), gdy elementem wiążącym przy  $R^1$  jest N],  $-S(=O)_2-N(H)-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-C(H)=N$ ,  $-C(H)(OH)-$ ,  $-N(H)C(=O)-N(H)-$  lub  $-C(=NH)-$ ; lub

(b) związek o wzorze Ia przekształca się w związek o wzorze Ib



(Ib)

w którym  $R^1$ ,  $R^2$  i  $R^3$  mają takie znaczenie, jak zdefiniowano w zastrzeżeniu 1 dla wzoru I, i  $X''$  oznacza  $S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  [uzyskany w etapie (b), gdy elementem wiążącym przy  $R^1$  jest C],  $-N(CH_3)-$ ,  $-P(=O)(OH)-$ ,  $-CH_2-N(H)-$  lub  $-C(H)=CH-$ , oraz

(c) odzyskuje się tak otrzymany związek o wzorze Ia lub o wzorze Ib w postaci wolnej zasady lub w postaci soli addycyjnej z kwasem.

Przedmiotem wynalazku jest także kompozycja farmaceutyczna zawierająca składnik czynny i co najmniej jeden farmaceutycznie akceptowalny nośnik lub rozcieńczalnik, charakteryzująca się tym, że jako składnik czynny zawiera pochodną naftalenu o wzorze I określony powyżej w postaci wolnej zasady lub w postaci farmaceutycznie akceptowalnej soli addycyjnej z kwasem.

Związki według wynalazku występują w postaci wolnej lub w postaci soli, np. soli addycyjnej z kwasem. Zrozumiałe jest, że zgodne z wynalazkiem, obejmuje on związki o wzorze I, w postaci wolnej jak i w postaci soli, np. jako sól trifluorooctanowa lub chlorowodorkowa. Odpowiednie farmaceutycznie dopuszczalne kwasowe sole addycyjne do farmaceutycznego zastosowania zgodnie z wynalazkiem obejmują w szczególności sól chlorowodorkową.

Etap (a) sposobu według wynalazku może być przeprowadzany według tradycyjnych procedur, np. jak opisano w przykładach 1 do 14.

Zgodnie z etapem (b) sposobu według wynalazku:

(i) do wytwarzania związku o wzorze Ib, w którym  $X''$  oznacza  $-SO-$  lub  $-S(O)_2-$ , może być zastosowany związek o wzorze Ia, w którym  $X'$  oznacza  $-S-$  i kwas m-chloroperbenzoesowy, np. jak opisano w przykładzie 2;

(ii) do wytwarzania związku o wzorze Ib, w którym  $X''$  oznacza  $-P(O)OH-$ , może być zastosowany związek o wzorze Ia w którym  $X'$  oznacza  $-P(O)(OCH_3)-$  i jodek trimetylosililu, np. jak opisano w przykładzie 3;

(iii) do wytwarzania związku o wzorze Ib, w którym  $X''$  oznacza  $-N(CH_3)-$ , może być zastosowany związek o wzorze Ia, w którym  $X'$  oznacza  $-NH-$  i jodek metylu może być zastosowany, np. jak opisano w przykładzie 4;

(iv) do wytwarzania związku o wzorze Ib, w którym  $X''$  oznacza  $-CH_2NH-$ , może być zastosowany związek o wzorze Ia, w którym  $X'$  oznacza  $-CH=N-$  i  $BH_3$ -pirydyna, np. jak opisano w przykładzie 8.

Wywarzenie mieszanin reakcyjnych i oczyszczanie związków tak otrzymanych może być przeprowadzone zgodnie znanymi procedurami.

Kwasowe sole addycyjne mogą być wytwarzane z wolnych zasad w znany sposób i na odwrót.

Odpowiednie kwasowe sole addycyjne do stosowania zgodnie z obecnym wynalazkiem obejmują na przykład chlorowodorek.

Związki wyjściowe o wzorze II i III może być wytwarzane np. jak opisano w przykładzie 2, 3, 5, 6, 12, 13 i 14; lub są znane lub mogą być wytwarzane w analogiczny sposób znanymi procedurami.

Związki według wynalazku i ich farmaceutycznie dopuszczalne kwasowe sole addycyjne, określone poniżej środkami według wynalazku, wykazują cenne farmakologiczne właściwości gdy były testowane *in vitro* i na zwierzętach, i dlatego są użyteczne jako farmaceutyki.

Związki według wynalazku wykazują aktywność wiązania z receptorem kannabinoidowym (CB) ze znaczącym powinowactwem. Bardziej szczegółowo związki według wynalazku są aktywne względem ludzkiemu receptorowi CB1. Oddziaływanie receptora kannabinoidowego ze związkami według wynalazku mogą być wykazane przez ich zdolność wymiany np. [3H] CP55940 w ludzkich receptorach kannabinoidowych, które ulegają ekspresji, np. komórki pEAK, np. jak wykazano w następującej metodzie badania.

#### Test 1: Test wiązania receptora CB1

Testowana mieszanina obejmuje 75 l zawiesiny błon [błony z komórek pEAK transfekowanych genem kodującym ludzkie receptory CB1 z Receptor Biology, Beltsville, MD.; 133, µg/ml w buforze do oznaczeń (50 mM Tris-HCl, 2,5 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub> 5 mg/ml BSA, pH 7,4), około, 10 µg/studzienkę], 25, µl perełek WGA-YS [perełki krzemianu itru powlekane aglutyniną z kielków pszenicy, Amersham (40 mg/ml, 1 mg/studzienkę)], 50 µl testowanego związku w 4% DMSO i 50, µl ligandu znakowanego radioaktywnie {[3H] CP55940 (180 Ci/mmol), New England Nuclear; końcowe stężenie 0,125 nM, w buforze do oznaczeń}. Wszystkie składniki zmieszano, wytrząsano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny, następnie zliczono aparatem Topcount. Nie wysyczone wiązanie mierzono w obecności 10 M (R)-(+)-[2,3-dihydro-5-metylo-3-[(4-morfolinylo)metylo]pirolo[1,2,3-de]-1,4-benzokszazyno-6-yl] (1-naftalenylo) metanon (Tocris).

Wartości K<sub>a</sub> są w zakresie od 1 nM do 100 µM, korzystnie od 10 nM do 2 µM dla środków według wynalazku. Wartości IC<sub>50</sub> obliczono oprogramowaniem ORIGIN stosując dopasowanie logistyczne. Wartości K<sub>i</sub> obliczono na podstawie wartości IC<sub>50</sub> stosując równanie Chenga-Prussoffa (K<sub>i</sub>= IC<sub>50</sub> / (1 + ([L]/K<sub>d</sub>)) gdzie [L] oznacza stężenie ligandu.

Związki według wynalazku są stosowane zwłaszcza w leczeniu lub zapobieganiu chronicznego bólu, szczególnie o podłożu zapalnym, np. chroniczny ból związany z zapaleniem, choroby zapalne na przykład choroby zapalne dróg oddechowych zapalne, np. COPD, lub w astmie, zapaleniu śluzówki nowa, zapaleniu jelita, zapaleniu pęcherza, np. śródmiaższowym zapaleniu pęcherza, zapaleniu trzustki, zapaleniu błony naczyniowej oka, zapalnych chorobach skóry i reumatoidalnym zapaleniu stawów.

Aktywność zwłaszcza jako środków przeciwbólowych może być potwierdzona standardowymi metodami testowymi, np. jak opisano w poniższym teście.

#### Test II: Model bólu neuropatycznego

Przeczulica bólowa jest badana w modelu neuropatycznego bólu indukowanego przez częściowe podwiązanie nerwu kulszowego jak opisano w pracy Seltzera i wsp. (1990). Pokróćce, szczury Wistar (120-140 g) uśpiono, lewy nerw kulszowy wyodrębniono na poziomie uda pośredniego przez małe nacięcie i 1/3 do 1/2 grubości nerwu podwiązano silnie 7,0 jedwabnym szwem. Ranę zamknięto pojedynczym szwem mięśniowym i skórnymi klipsami i pokryto rozpylonym proszkiem antybiotykowym Aureomycyny. Zwierzęta pozostawiono, aby wyzdrowiały i wykorzystywano 12-15 dni po zabiegu.

Mechaniczna przeczulica bólowa jest oznaczana przez pomiar wartości progowych odruchu wycofania łapy względem stymulacji wzrastającym naciskiem przyłożonym do grzbietowej powierzchni łaty stosując analgezometr (Ugo-Basile, Milan) przy przerwaniu przy 250 g. Wartości progowe odruchu wycofania mierzono zarówno na położonej po tej samej stronie (podwiązanej) jak i przeciwnej stronie (niepodwiązanej) łapie przed (przed dawkowaniem) i następnie po 6 godzinach po podaniu leku lub nośnika. Dane wyrażono jako wartość progową odruchu wycofania (g) i procent zniesienia przeczulicy bólowej obliczony według następującego wzoru:

$$\% \text{ zniesienia} = \frac{\text{wartość progowa tej samej strony po dawce} - \text{wartość progowa tej samej strony przed dawką}}{\text{wartość progowa przeciwnej strony przed dawką} - \text{wartość progowa tej samej strony przed dawką}} \times 100$$

Moc jest wyrażona wartością D<sub>50</sub>, to jest dawka związku koniecznego aby wytworzyć 50% zniesienie przeczulicy bólowej.

Wartości D<sub>50</sub> są w zakresie od 0,1 mg/kg do 100 mg/kg dla środków według wynalazku.

Związki według wynalazku mogą być zatem użyteczne jako agoniści receptora kannabinoidowego, np. do leczenia bólu o różnej genezie lub etiologii i jako środki przeciwzapalne i/lub przeciwobrzękowe do leczenia reakcji zapalnych, chorób lub stanów, jak i do leczenia odpowiedzi alergicznych. Mając wzgląd na ich wykresy znoszenia bólu/przeciwzapalne są one użyteczne w leczeniu bólu o podłożu zapalnym, do leczenia przeczulicy bólowej i, w szczególności, do leczenia poważnego chronicznego bólu. Są one, na przykład, odpowiednie do stosowania do leczenia bólu, zapaleń i/lub obrzęku związanych z urazem, np. związanych z uderzeniami, wykręceniem, złamaniem i tym podobnymi, w następstwie ingerencji chirurgicznych, np. jako środki pozabiegowe znoszące bóle, jak i do leczenia bólu związanego zapaleniami o różnym pochodzeniu, np. do leczenia bólu kości i stawów (zapalenia kości i stawów), reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby gośćcowej, zapalenie pochewki ścięgna, skazy moczanowej, bólu związanego z rakiem, bólu miofascialnego (uszkodzenia mięśniowe, fibromialgia), chronicznego bólu neuropatycznego, np. neuropatii cukrzycowej, fantomowe bóle członków i bólu okołoperacyjnego (zabiegi chirurgiczne, zabiegi ginekologiczne). Są one ponadto odpowiednie jako środki znoszące bóle do leczenia bólu związanego np. z anginą, menstruacją lub rakiem. Jako środki przeciwzapalne/przeciwobrzękowe, są one ponadto użyteczne np. w leczeniu zapalnych chorób skóry, na przykład łuszczyc i egzemy.

Związki według wynalazku mogą być również stosowane jako środki zwiotczające mięśnie, np. do leczenia skurczów przewodu żołądkowo-jelitowego lub macicy, np. w leczeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, np. w leczeniu choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia okrężnicy lub zapalenia trzustki i do leczenia kurczliwości mięśniowej i drżenia w np. stwardnieniu rozsianym.

W przypadku powyższych wskazań odpowiednie dawki związków według wynalazku będą z pewnością zależeć od, na przykład, gospodarza, sposobu podawania i właściwości, i ciężkości stanu który jest leczony, jak i względnej mocy poszczególnych zastosowanych środków według wynalazku. Na przykład, konieczna ilość aktywnego środka może być wyznaczona na podstawie znanych technik *in vitro* i *in vivo*, wyznaczenie jak długo danego stężenia czynnika aktywnego w osoczu krwi pozostaje na dopuszczalnym poziomie w celu uzyskania działania leczniczego. Ogólnie, satysfakcjonujące wyniki u zwierząt wykazały, że odpowiednie jest otrzymywanie przy dziennych dawkach od około 0,01 do około 20,0 mg/kg doustnie. U ludzi, jak wskazano dzienna dawka jest w zakresie od około 0,7 do około 1400 mg/dzień doustnie, np. od około 50 do 200 mg (70 kg człowiek), dogodnie podawana raz lub w oddzielnych dawkach do 4 x na dzień lub w postaciach o spowolnionym uwalnianiu. Postacie do podawania doustnego odpowiednio obejmują od około 1,75 lub 2,0 do około 700 lub 1400 mg związku według wynalazku zmieszanego z odpowiednim farmaceutycznie dopuszczalnym jego rozpuszczalnikiem lub nośnikiem.

Związki według wynalazku mogą również być podawane np. miejscowo w postaci kremu, żelu i tym podobne, na przykład do leczenia stanów skóry jak opisano powyżej lub poprzez inhalację, np. w postaci suchego proszku, na przykład do leczenia astmy.

Przykłady kompozycji zawierającej związek według wynalazku obejmują, np. stałą dyspersję, roztwór wodny, np. zawierający środek rozpuszczający, mikroemulsję i zawiesinę, np. soli chlorowodorowej związku o wzorze I w zakresie od 0,1 do 1%, np. 0,5%. Kompozycja może być zbuforowana do pH w zakresie od, np. 3,5 do 9,5, np. do pH 4,5, odpowiednim buforem.

Związki według wynalazku są również użyteczne jako odczynniki w badaniach naukowych.

Związki według wynalazku mogą być podawane *in vivo* zarówno same, jak i w połączeniu z innymi farmaceutycznymi środkami, skutecznymi w leczeniu chorób i stanów w których odgrywa rolę lub bierze udział aktywacja receptora CB<sub>1</sub> włącznie z inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2), takie jak specyficzne inhibitory COX-2 (np. celekoksib i rofekoksib) i niesteroidowe przeciwzapalne leki (NSAIDs) (np. kwas acetylosalicylowe, pochodne kwasu propionowego), związki agonistyczne receptora wanilloidowe, tricykliczne środki antydepresyjne (np. Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramina®, Tofranil®, Vivactil®, Tofranil-PM®), środki przeciwdrgawkowe (np. gabapentyna), i agonistyczne związki GABAB (np. L-baklofen).

Kompozycje farmaceutyczne do oddzielnego podawania połączonych partnerów i do podawania w ustalonym połączeniu, to jest pojedyncza galenowa kompozycja zawierająca przynajmniej dwa połączone substancje partnerskie, według wynalazku mogą być otrzymane w sposób znany *per se* i są one odpowiednie do jelitowego, takiego jak doustne lub doodbytnicze, i pozajelitowego podawania zwierzętom, w tym człowiekowi, zawierające terapeutycznie skuteczne dawki przynajmniej jednego z połączonych farmakologicznie aktywnych partnerów, samego lub w połączeniu z jednym lub więcej

farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem, szczególnie odpowiednim do jelitowego lub pozajelitowego podawania.

Nowa farmaceutyczna kompozycja zawiera, na przykład, od około 0,1% to około 99,9%, korzystnie od około 20% do około 60% składników aktywnych. Farmaceutyczne preparaty do leczenia skojarzonego do jelitowego lub pozajelitowego podawania obejmują, na przykład, te w jednostkowych postaciach dawkowania, takich jak powlekane cukrem tabletki, tabletki, kapsułki lub czopki, i ponadto ampułki. Jeśli nie wskazano inaczej, są one otrzymane w sposób znanych *per se*, na przykład za pomocą procesów tradycyjnego mieszania, granulacji, powlekania cukrem, rozpuszczania lub liofilizacji. Wiadomo, że zawartość jednostkowej dawki partnera środka skojarzonego w jednostkowej dawce każdego dawkowania nie musi być sam zawierając skutecznej ilości gdyż niezbędna skuteczna dawka może być uzyskana przez podawanie wielu jednostkowych dawek.

W szczególności, terapeutycznie skuteczne dawki każdego z połączonych partnerów mogą być podawane jednocześnie lub kolejno w dowolnej kolejności i składniki mogą być podawane oddzielnie lub jako utrwalone połączenie. Na przykład sposób opóźniania postępu choroby lub leczenie choroby rozrostowej według wynalazku może zawierać (i) podawanie środka skojarzonego (a) w postaci wolnej lub farmaceutycznie dopuszczalnej soli i (ii) podawanie środka skojarzonego (b) w postaci wolnej lub farmaceutycznie dopuszczalnej soli, jednocześnie lub kolejno w dowolnej kolejności, w łącznie terapeutycznie skutecznych dawkach, korzystnie w synergistycznie skutecznych dawkach, np. w dziennych dawkach odpowiadających ilościom opisanym tutaj. Poszczególne środki skojarzone mogą być podawane oddzielnie w różnych czasach podczas leczenia lub wspólnie w podzielonych lub jednorazowych postaciach skojarzonych. Ponadto, termin podawanie również obejmuje zastosowanie proleku środka skojarzonego, który przekształca się *in vivo* w środek skojarzony. Obecny wynalazek jest zatem rozumiany, jako obejmujący takie sposoby dawkowania, w których występuje jednoczesne lub naprzemienne leczenie i termin „podawanie” jest rozumiany zgodnie z powyższym.

Skuteczna dawka każdego środka skojarzonego zastosowana może zależeć od poszczególnego związku lub zastosowanej farmaceutycznej kompozycji, sposobu podawania, stanu, który jest leczony, ciężkości stanu który jest leczony. Zatem, tryb dawkowania jest wybrany zgodnie z różnymi czynnikami, obejmującymi sposób podawania i funkcjonowanie nerek i wątroby pacjenta. Lekarz medycyny lub weterynarii o typowym stanie wiedzy może z łatwością określić i przepisać skuteczną dawkę pojedynczego aktywnego składnika koniecznego do zapobiegania, przeciwdziałania lub zatrzymywania postępowi choroby lub stanu. Optymalna precyzja w otrzymywaniu stężenia składników aktywnych w zakresie, który prowadzi do uzyskania skutecznego bez toksyczności wymaga trybu podawania opartego na kinetyce dostępności składników aktywnych w miejscu docelowym. Ogólnie, satysfakcjonujące wyniki u zwierząt stwierdzono, przy otrzymywaniu dziennych dawek od około 0,01 do około 20,0 mg/kg doustnie. U ludzi, jak wskazano dzienna dawka jest w zakresie od około 0,7 do około 1400 mg/dzień doustnie, np. od około 50 do 200 mg (70 kg człowiek), dogodnie podawana raz lub w podzielonych dawkach do 4 x na dzień lub w postaci o spowolnionym uwalnianiu. Doustne postacie dawkowania odpowiednio obejmują od około 1,75 lub 2,0 do około 700 lub 1400 mg.

Korzystny związek o wzorze I do stosowania zgodnie z wynalazkiem przedstawiono w przykładzie 1.

Związek ten jest skutecznym agonistą CB, w szczególności agonistą CBi, *in vitro* ( $K_1 = 0,015$   $0,004 \mu\text{M}$ ).

Wartość  $D_{50}$  w neuropatycznym modelu bólu z testu II dla związku z przykładu 1 wynosi 0,18 mg/kg doustnie.

Skróty stosowane w przykładach:

BINAP	2,2'-Bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl
DCM	Dichlorometan
DIAD	Azodikarboksylan diizopropylu
DIEA	N,N-Diizopropyletyloamina
DMAP	4-Dimetyloaminopirydyna
DMF	Dimetyloformamid
DMSO	Dimetylosulfotlenek
DPEphos	Bis [(2-drfenylofosfino)fenylo] eter
DPPA	Difenyloforyloazyd
MCPBA	kw. m-chloroperbenzoesowy
MS 4Å	Sito molekularne 4Å

$\text{PdCl}_2\text{dppf}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$	kompleks dichlorometanowy 1,1'-bis(difenylofosfino)ferroceno-dichloro-palladu (II)
$\text{Pd}_2\text{dba}_3$	Tris(dibenzylidenoacetono)dipallad (0)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Tetrakis(trifenylofosfino)pallad (0)
THF	Tetrahydrofuran
t-BuOK	tert-butoksyd potasu

Wynalazek zilustrowano w następujących przykładach:

Przykład 1: Wytwarzanie naftalen-1-ylo-(4-pentyloksy-naftalen-1-ylo)-metanonu

(a) 20 g 1-naftolu, 21,2 ml  $\text{NEt}_3$  i 1,7 g 4-dimetyloaminopirydyny rozpuszczono w 300 ml chlorku metylenu w temperaturze pokojowej. Roztwór schłodzono do temp.  $10^\circ\text{C}$ . 20,9 ml chlorku naftolu w 100 ml chlorku metylenu dodano po kropli w ciągu 15 min. Roztworzenie w zwykły sposób prowadzi do naftalen-1-ylo-(naftalenoksy-1-ylo)-metanonu.

(b) 29,0 g naftalen-1-ylo-(naftalenoksy-1-ylo)-metanonu dodano porcjami do zawiesiny 14,3 g chlorku glinu w 100 ml toluenu i mieszano przez 2 godz. w temp.  $140^\circ\text{C}$ .

Roztworzenie w zwykły sposób prowadzi do naftalen-1-ylo-(4-hydroksy-naftalen-1-ylo)-metanonu.

(c) 11,0 g naftalen-1-ylo-(4-hydroksy-naftalen-1-ylo)-metanonu i 6,1 g węglanu potasu w 130 ml acetonu mieszano przez 15 min pod chłodnicą zwrotną. Następnie, w ciągu 2 min, roztwór 6,8 ml 1-bromopentanu w 20 ml acetonu dodano i zawiesinę mieszano przez kolejne 22 godziny pod chłodnicą zwrotną. Roztworzenie w zwykły sposób i następnie chromatografia prowadzi do naftalen-1-ylo-(4-pentyloksy-naftalen-1-ylo)-metanonu.

Temperatura topnienia:  $72\text{-}75^\circ\text{C}$  (Propan-2-ol); Czas retencji HPLC (min): 8,15 [Metoda HPLC: Kingsorb 3 micron  $\text{C}_{18}$  kolumna (30 x 4,6 mm). Wymywanie gradientem: 10-100% acetonitryl w 0,1% kwasie trifluoroctowym w wodzie przez 7 minut, następnie 100% acetonitryl przez 3 minuty.]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 69.02 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.62-7.50 (m, 6H), 6.68 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 2.0-1.94 (m, 2H), 1.6-1.54 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

MS m/z (%): 369,1 (M+H, 100); IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1633 (C=O)

W następujących przykładach otrzymano związki o wzorze I, w którym  $\text{R}^2$  -O-( $\text{CH}_2$ ) $_4$ CH $_3$  według wynalazku (Prz. = Przykład).

Prz.	X	$\text{R}^1$	$\text{R}^3$
1	2	3	4
2	-S-	naftyl	H
3	-S(O)-	naftyl	H
4	-S(O) $_2$ -	naftyl	H
5	-P(O)(OCH $_3$ )-	naftyl	H
6	-P(O)(OH $_3$ )-	naftyl	H
7	-S(O)-	4-metoksyfenyl	H
8	-S(O) $_2$ -	4-metoksyfenyl	H
9	-S(O)-	4-acetamidofenyl	H
10	-S(O) $_2$ -	4-acetamidofenyl	H
11	-S(O) $_2$ -	1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl	H
12	-S-	4-acetamidofenyl	H
13	-S(O) $_2$ NH-	5,7-dimetylo-2,1,3-benzotiazol-4-yl	H
14	-P(O)(OH)-	4-metoksyfenyl	H
15	-P(O)(OH)-	4-tiometylofenyl	H
16	-P(O)(OCH $_3$ )-	chinolin-8-yl	H

cd. tabeli

1	2	3	4
17	-S-	3,4-dimetoksyfenyl	H
18	-S(O)-	3,4-dimetoksyfenyl	H
19	-S(O) <sub>2</sub> -	3,4-dimetoksyfenyl	H
20	-P(O)(OCH <sub>3</sub> )-	indol-7-yl	H
21	-P(O)(OH)-	chinolin-8-yl	H
22	-S(O) <sub>2</sub> -	6-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl	H
23	-P(O)(OH)-	indol-7-yl	H
24	-NH-	naftyl	H
25	-S(O) <sub>2</sub> NH-	naftyl	H
26	-N(CH <sub>3</sub> )-	naftyl	H
27	-C(O)O-	naftyl	H
28	-NH-	4-metoksyfenyl	H
29	-CH(OH)-	naftyl	H
30	-CH=N-	naftyl	H
31	-CH=CH-	naftyl	H
32	-C(O)O-	1,2,3,4-tetrahydronaftalen-5-yl	H
33	-C(O)O-	indan-4-yl	H
34	-CH <sub>2</sub> NH-	naftyl	H
35	-C(O)O-	5-chloro-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl	H
36	-C(O)O-	izochinolin-5-yl	H
37	-C(O)O-	chinolin-5-yl	H
38	-C(O)O-	chinolin-8-yl	H
39	-NHC(O)NH-	naftyl	H
40	-NHC(O)-	1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl	H
41	-NHC(O)-	6-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl	H
42	-CH <sub>2</sub> NH-	(5,7-dimetylo)-2,1,3-benzotiadiazol-4-yl	H
43	-CH <sub>2</sub> NH-	2,1,3-benzotiadiazol-4-yl	H
44	-CH <sub>2</sub> NH-	2,1,3-benzoksadiazol-4-yl	H
45	-C(NH)-	4-metoksynaftyl	H
46	-C(O)O-	1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-yl	H
47	-CH(OH)-naftyl	3-C(O)OCH <sub>3</sub>	H

Następujące przykłady związków o wzorze I, w którym X oznacza C(O) otrzymano według wynalazku:

Nr	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
48	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	8-OH
49	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	8-OC(O)-naftyl
50	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	6-N-(CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
51	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	6-NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
52	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-OC(O)-naftyl
53	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-OC(O)-metyl
54	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-OH
55	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-7-OCH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>
56	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-7-OCH <sub>2</sub> C(O)OH
57	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	6-NH <sub>2</sub>
58	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub> C(O)NHNHC(O)CH <sub>3</sub>
59	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub>	7-[O-CH <sub>2</sub> -(2-metylo)-1,3,4-oksadiazol-5-yl]
60	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-(4-metylo piperazyn-1-yl)
61	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-(piperazyn-1-yl)
62	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-NH <sub>2</sub>
63	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	6-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
64	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
65	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-cyjano
66	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-(1H-tetrazol-5-ylo)
67	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
68	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-(1-metylotetrazol-5-ylo)
69	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-(2-metylotetrazol-5-ylo)
70	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-C(O)NH <sub>2</sub>
71	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-C(O)OH
72	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	3-C(O)OCH <sub>3</sub>
73	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	3-C(O)OH
74	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-92-metylo-1,3,4-oksadiazol-5-yl
75	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	3-C(O)NHCH <sub>2</sub> C(O)OH
76	4-fluoronaftyl	-O-(CH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub>	7-OC(O)CH <sub>3</sub>
77	4-fluoronaftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-OH
78	4-(1,2,4-triazol-1-ilo)-naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-OH

Następujące przykłady związków o wzorze I, w którym X oznacza C(O) i R<sup>3</sup> oznacza wodór otrzymano według wynalazku:

Nr	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	2	3
79	8-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
80	1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
81	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
82	4-nitronaft-1-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
83	4-aminonaft-1-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
84	4-dimetyloaminonaft-1-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
85	4-metoksynaft-1-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
86	3-nitronaft-1-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
87	3-aminonaft-1-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
88	chinolin-4-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
89	chinolin-3-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
90	chinolin-2-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
91	3-(dimetyloamino)naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
92	chinolin-8-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
93	izochinolin-1-yl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
94	4-fluoro-naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
95	4-cyjanonaftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
96	4-(1,2,4-triazol-1-ilo)naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
97	4-1H-tetrazol-5-ylo-naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
98	4-(4-hydroksy)butoksy-naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
99	4-pentoksy-naftylo	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
100	4-(2-morfolin-1-ylo)etoksynaftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
101	3-metylosulfonamido-naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
102	4-metylosufonamido-naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
103	4-(pirazol-1-ilo)-naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
104	4-(imidazol-1-ilo)-naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
105	4-karboksynaftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
106	4-aminokarbonylnaftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
107	4-hydroksynaftylo	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
108	4-(C(NH <sub>2</sub> )=NOH)-naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
109	naftyl	2-(morfolin-4-ylo)-etoksyl
110	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
111	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

cd. tabeli

1	2	3
112	naftyl	2-(piperidyn-1-ylo)-etoksyl
113	naftyl	2-(4-metoksyfenylo)-etoksyl
114	naftyl	2-(fenylo)-etoksyl
115	naftyl	2-(4-nitrofenylo)-etoksyl
116	naftyl	2-(4-dimetyloaminofenylo)-etoksyl
117	naftyl	2-(aminofenylo)-etoksyl
118	naftyl	3-(morfolin-4-ylo)-propyloksyl
119	naftyl	2-(2-nitrofenylo)-etoksyl
120	naftyl	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
121	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
122	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
123	naftyl	2-(2-aminofenylo)-etoksyl
124	naftyl	2-(2-dimetyloaminofenylo)-etoksyl
125	naftyl	3-(piperidyn-1-ylo)-propyloksyl
126	naftyl	-N-[2-(morfolin-4-ylo)etylo]-N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
127	naftyl	-NH-(CH <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub>
128	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH
129	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH
130	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH
131	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>
132	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>
133	naftyl	-N-(CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> )
134	naftyl	-N-(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
135	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
136	naftyl	-O-CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>
137	naftyl	-O-CH <sub>2</sub> -(2-metylo)-oksadiazol-5-yl
138	naftyl	-O-CH <sub>2</sub> -(2-etylo)-oksadiazol-5-yl
139	naftyl	-O-CH <sub>2</sub> -(2-propylo)-oksadiazol-5-yl
140	naftyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
141	naftyl	-NHC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
142	naftyl	O-CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (Z)
143	naftyl	O-CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (E)
144	fenyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
145	2-hidroksy-3-metoksyfenyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>

cd. tabeli

1	2	3
146	2,3-dimetoksyfenyl	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
147	4-(butoksy)fenyl	H
148	4-[2-(morfolin-4-ylo)etoksy]fenyl	H
149	4-[3-(hydrokso)propoksy]fenyl	H
150	2-metylo-7-pentoksybenzimidazol-4-yl	H
151	7-pentoksybenzimidazol-4-yl	H
152	7-pentoksy-benzotriazol-4-yl	H
153	3-(NHC(O)NHOCH <sub>3</sub> )-4-pentoksyfenyl	H
154	2-okso-7-pentoksy-1,3-dihydro-benzimidazol-4-yl	H
155	2-(NHCH <sub>2</sub> fenylo)-7-pentoksy-benzimidazol-4-yl	H
156	2-(NHCH <sub>2</sub> cykloheksylo)-7-pentoksy-benzimidazol-4-yl	H
157	2-(NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-7-pentoksy-benzimidazol-4-yl	H
158	2-(NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> )-7-pentoksy-benzimidazol-4-yl	H
159	2-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-7-pentoksy-benzimidazol-4-yl	H
160	2-(NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH)-7-pentoksy-benzimidazol-4-yl	H
161	2-(NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH)-7-pentoksy-benzimidazol-4-yl	H
162	2-okso-3-metoksy-7-pentoksy-1,3-dihydro-benzimidazol-4-yl	H

Następujące przykłady związków o wzorze I, w którym X oznacza C(O) otrzymano według wynalazku:

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
163	4-(imidazol-1-ilo)-naftył	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	7-OH

W szczególności związki otrzymano według następujących sposobów wytwarzania:

Wytwarzanie 1: Synteza ketonów

Wytwarzanie przeprowadzono według przykładu 1 i kolejno zastosowano w przykładach: 29, 81, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144, 147, 148, 149.

Przykład 2: Synteza sulfidów, sulfonów i sulfotlenków

Odnosi się do przykładów 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 17, 18, 19.

(a) 1-jodo-4-pentyloksy-naftalen: Roztwór 1-pentyloksy-naftalenu (6,41 g, 29,9 mmoli) w acetonitrylu (120 ml) poddano działaniu N-jodosukcynoimidu (10,1 g, 44,9 mmoli) i mieszano przez 6 godzin w temp. 82°C. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną rozdzielono pomiędzy 1 M KHCO<sub>3</sub> (185 ml) i toluen (2 x 185 ml). Fazę organiczną przemyto wodą, wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężono. Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (cykloheksan) uzyskano 9,0 g (89%) lekko czerwonawych kryształów. EI-MS (m/z) 340 (M+).

(b) 1-(1-Naftalenosulfanylo)-4-pentyloksy-naftalen: mieszaninę 1-jodo-4-pentyloksy-naftalenu (0,68 g, 2,0 mmole), t-BuOK (0,40 g, 3,0 mmole), 1-naftyliol (0,48 g, 3,0 mmoli), DPEphos (120 mg), i Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (80 mg) w toluenie (16 ml) ogrzewano przez 2 godziny w temperaturze 90°C. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną przemyto wodą (16 ml) i przesączono przez Hyflo. Fazę organiczną wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężono. Po oczyszczeniu techniką chro-

matografii ciśnieniowej typu „flash” (cykloheksan/aceton) uzyskano 0,62 g (80%) bezbarwnych kryształów.

(c) 1-(1-Naftalenosulfinylo)-4-pentyloksy-naftalen: Roztwór 1-(1-naftalenosulfanylo)-4-pentyloksy-naftaleno (112 mg, 0,3 mmoli) w DCM (3 ml) mieszano z MCPBA (74 mg, 0,3 mmoli) przez 2 godziny w temp. 0°C. Mieszaninę reakcyjną rozdzielono pomiędzy DCM (3 ml) i 1 M KHCO<sub>3</sub> (6 ml). Fazę organiczną przemyto wodą (3 ml), wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zateżono.

Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (cykloheksan/aceton) uzyskano 94 mg (80%) bezbarwnych kryształów.

(d) 1-(1-Naftylosulfonylo)-4-pentyloksy-naftalen: Roztwór 1-(1-naftalenosulfanylo)-4-pentyloksy-naftaleno (112 mg, 0,3 mmoli) w DCM (3 ml) mieszano z MCPBA (148 mg, 0,9 mmoli) przez 2 godziny w temperaturze 0°C i dalsze 2 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną rozdzielono pomiędzy DCM (3 ml) i 1M KHCO<sub>3</sub> (6 ml). Fazę organiczną przemyto wodą (3 ml), wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zateżono. Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (cykloheksan/aceton) uzyskano 91 mg (73%) bezbarwnych kryształów.

**P r z y k ł a d 3:** Synteza estrów kwasu fosfinowego

Odnosi się do przykładów 5, 6, 14, 15, 16, 20, 21, 23.

(a) Ester metylowy kwasu (4-pentyloksy-naftalen-1-ylo)-fosfinowego: Roztwór suchego, krystalicznego H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (1,46 g, 21,9 mmoli) w toluenie/THF (1:1, 11 ml) poddano działaniu HC(OMe)<sub>3</sub> (9,6 ml, 87,7 mmoli) i mieszano przez 1 godzinę w temp. 0°C i kolejne 2 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę dodano do roztworu 1-jodo-4-pentyloksy-naftalenu (3,65 g, 10,7 mmoli) i NEt<sub>3</sub> (1,64 ml, 11,8 mmoli) w acetonitrylu (27 ml). Po dodaniu (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (376 mg, 0,54 mmoli) mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 90°C przez 4 godziny. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną zateżono. Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (DCM/metanol) otrzymano 2,16 g (69%) brązowego oleju.

E)-MS(m/z)<sub>2</sub> 92 (M+).

(b) Ester metylowy kwasu naftalen-1-ylo-(4-pentyloksy-naftalen-1-ylo)-fosfinowego: mieszaninę estru metylowego kwasu (4-pentyloksy-naftalen-1-ylo)-fosfinowego (339 mg, 1,2 mmoli), NEt<sub>3</sub> (0,18 ml, 1,3 mmoli), 1-naftylojodku (0,17 ml, 1,2 mmoli), DPEphos (81 mg), i Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (60 mg) w acetonitrylu (3 ml) ogrzewano do 90°C przez 3 godziny. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną rozdzielono pomiędzy wodę (6 ml) i toluen (2 x 6 ml). Połączone fazy organiczne przemyto wodą (6 ml), wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zateżono. W wyniku chromatografii błyskowej (DCM/metanol) otrzymano 246 mg (50%) lekko żółtego oleju.

(c) kwas naftalen-1-ylo-(4-pentyloksy-naftalen-1-ylo)-fosfinowy: Roztwór estru metylowego kwasu naftalen-1-ylo-(4-pentyloksy-naftalen-1-ylo)-fosfinowego (156 mg, 0,38 mmoli) w acetonitrylu (1,5 ml) poddano działaniu z jodkiem trimetylosililu (0,1 ml, 0,75 mmoli) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Mieszaninę reakcyjną rozdzielono pomiędzy 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 ml) i toluenu (4 ml). Fazę wodną zakwaszono roztworem HCl (1,5 ml) i ekstrahowano toluenem (2 x 4 ml). Połączone ekstrakty wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zateżono. Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (DCM/metanol/NH<sub>3</sub>) otrzymano 127 mg (83%) bezbarwnej piany.

**P r z y k ł a d 4:** Synteza amin

Odnosi się do przykładów 24, 26, 28.

(a) Naftalen-1-ylo-(4-pentyloksy-naftalen-1-ylo)amina: mieszaninę 1-jodo-4-pentyloksynaftalenu (1,02 g, 3,0 mmoli), t-BuONa (0,29 g, 4,2 mmoli), 1-naftyloaminy (0,43 g, 3,6 mmoli), 2-(di-t-butylfosfino)bifenylo (53,7 mg), i Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (155,3 mg) w toluenie (6 ml) ogrzewano przez 40 min w temperaturze 80°C. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną przesączono przez krzemionkę i zateżono. Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (cykloheksan octan etylu) otrzymano 0,85 g (80%) bezbarwnych kryształów.

(b) Metylo-naftalen-1-ylo-(4-pentyloksy-naftalen-1-ylo)-amina: Roztwór naftalen-1-ylo(4-pentyloksy-naftalen-1-ylo)-aminy (154 mg, 0,40 mmoli) w DMF (1,7 ml) poddano działaniu NaH (75%, 18 mg, 0,56 mmola) i jodku metylu (0,13 ml, 2,2 mmoli) i mieszano w temperaturze 50°C przez 18 godzin.

Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną rozdzielono pomiędzy wodę (4 ml) i toluen (2 x 4 ml). Połączone fazy organiczne wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zateżono.

Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (cykloheksan/octan etylu) uzyskano 70 mg (48%) lekko brązowej piany.

**P r z y k ł a d 5:** Synteza sulfonamidów

Odnosi się do przykładów 11, 13, 22, 25.

(a) Kwas 4-pentylloksy-naftaleno-1-sulfonowy, sól sodowa: mieszaniną kwasu 4-hydroksy-naftaleno-1-sulfonowego (14,07 g, 40 mmoli), NaOH (3,2 g, 80 mmoli), bromku n-pentylu (10 ml, 80 mmoli) i DMSO (200 ml) mieszano w 60°C przez 2 godziny. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną poddano działaniu wodą (400 ml) i zobojętniano 6N HCl (15 ml). Po mieszaniu w temperaturze 0°C przez 30 minut produkt zbierano przez filtrację, przemyto wodą i wysuszono w próżni uzyskując 12,6 g (100%) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 275-285°C.

(b) 1-(4-Pentylloksy-naftaleno-1-sulfonylo)-1,2,3,4-tetrahydrochinolina: mieszaninę kwasu 4-pentylloksy-naftaleno-1-sulfonowego, sól sodowa (147 mg, 0,5 mmoli) i DCM (3 ml) poddano działaniu chlorku tionylu (43 µl, 0,6 mmoli) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Otrzymany przejrzysty roztwór poddano działaniu DIEA (86 µl, 0,5 mmoli) i 1,2,3,4-tetrahydrochinoliny (95 µl, 0,75 mmoli) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozdzielono pomiędzy wodę (3 ml) i DCM (2 x 3 ml). Fazę organiczną przemyto wodą (3 ml), wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężono. W wyniku chromatografii błyskowej (toluenu) otrzymano 79 mg (39%) bezbarwnego oleju.

**P r z y k ł a d 6: Synteza amidów**

Odnosi się do przykładów 79, 80, 163.

(a) 4-pentylloksy-naftaleno-1-karbalddehyd: mieszaninę 4-hydroksy-naftaleno-1-karboaldehydu (1,72 g, 10 mmoli), NaOH (0,48 g, 12 mmoli), bromku n-pentylu (1,5 ml, 12 mmoli) i DMSO (10 ml) mieszano w temp. 50°C przez 4 godziny. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną poddano działaniu wody (20 ml) i 2N HCl (1,5 ml, pH = 4). Po ekstrakcji toluenem (2 x 20 ml), połączone fazy organiczne przemyto wodą, wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężono. W wyniku krystalizacji (cykloheksan) otrzymano 2,15 g (89%) brązowych kryształów o temperaturze topnienia 67-68°C.

(b) kwas 4-pentylloksy-naftaleno-1-karboksyłowy: Roztwór 4-pentylloksy-naftaleno-1-karboaldehydu (1,9 g, 7,8 mmoli) i 2-metylo-2-butenu (39 ml) w t-BuOH (150 ml) poddano działaniu roztworu NaHO<sub>2</sub> (7,05 g, 78 mmoli) i NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (7,53 g, 55 mmoli) w wodzie (62 ml). Po mieszaniu w temperaturze pokojowej przez 17 godzin produkt zbierano przez filtrację, przemyto wodą i wysuszono w próżni uzyskując 1,92 g (95%) brązowych kryształów o temperaturze topnienia 190-202°C.

(c) (3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-ylo)-(4-pentylloksy-naftalen-1-ylo)-metanon: mieszaninę kwasu 4-pentylloksy-naftaleno-1-karboksyłowego (103 mg, 0,4 mmoli) i DCM (2 ml) poddano działaniu chlorku tionylu (34,6 µl, 0,48 mmoli) i DMF (0,2 ml) i mieszano w temperaturze 40°C przez 1 godzinę. Otrzymany przejrzysty roztwór poddano działaniu DIEA (103 µl, 0,6 mmoli), 1,2,3,4-tetrahydrochinolinu (80 mg, 0,6 mmoli) i DMAP (4,9 mg, 0,04 mmoli). Po utrzymywaniu w stanie wrzenia w temperaturze 42°C przez 3 godziny mieszaninę reakcyjną rozdzielono pomiędzy 1 M KHCO<sub>3</sub> (4 ml) i DCM (2 x 4 ml). Połączone fazy organiczne przemyto wodą, wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężono. Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (cykloheksan/acetone) otrzymano 78 mg (52%) zielonkawych kryształów.

**P r z y k ł a d 7: Synteza estrów**

Odnosi się do przykładów: 27, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 46

Ester naftalen-1-yłowy kwasu 4-pentylloksy-naftaleno-1-karboksyłowego: Roztwór 4-pentylloksynaftaleno-1-karbalddehydu (121 mg, 0,5 mmoli) w CCl<sub>4</sub> (2 ml) poddano działaniu t-BuOCl (8,82 M, 170 µl, 1,5 mmola) i mieszano w 50°C przez 1 godzinę. Po dodaniu DIEA (0,3 ml, 1,7 mmoli) i 1-naftol (216 mg, 1,5 mmoli) mieszaninę poddano orosieniu przez 2 godziny i rozdzielono pomiędzy 1M KHCO<sub>3</sub> (5 ml) i DCM (2 x 5 ml). Połączone fazy organiczne wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężono. Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (cykloheksan/acetone) otrzymano 82 mg (43%) bezbarwnych kryształów.

**P r z y k ł a d 8: Synteza imin i amin**

Odnosi się do przykładów: 30, 34, 42, 43, 44.

(a) Naftalen-1-ylo-[1-(4-pentylloksy-naftalen-1-ylo)-metylideno]-amina: Roztwór 4-pentylloksy-naftaleno-1-karbalddehydu (48,5 mg, 0,2 mmoli), 1-naftyloaminy (28,6 mg, 0,2 mmoli) w DCM (1 ml) poddano działaniu z MS 4Å (80 mg) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 dni.

Mieszaninę przesączono przez Hyflo, wysuszono w obecności Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zatężono. Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (cykloheksan/etylo octanowa) otrzymano 60 mg (82%) żółtych kryształów.

(b) Naftalen-1-ylo-(4-pentylloksy-naftalen-1-ylometrylo)-amina: Roztwór naftalen-1-yl[1-(4-pentylloksy-naftalen-1-ylo)-metylideno]-aminy (24 mg, 0,07 mmoli) i BH<sub>3</sub>·pirydyny (16,3 µl, 0,13 mmoli)

w THF (0,65 ml) mieszano w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną zateżono i rozdzielono pomiędzy wodę (2 ml) i DCM (2 ml). Fazę organiczną wysuszono w obecności  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i zateżono. Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (cykloheksan/acetone) otrzymano 14 mg (58%) bezbarwnego oleju.

**P r z y k ł a d 9:** Synteza pochodnych mocznika

Odnosi się do przykładów: 39, 40, 41.

1-Naftalen-1-ylo-3-(4-pentylloksy-naftalen-1-ylo)-mocznik: Roztwór kwasu 4-pentylloksy-naftalenol-karboksyowego (103 mg, 0,4 mmoli) i 1,8-bis(dimetyloamino)naftalenu (86 mg, 0,4 mmoli) w THF (0,8 ml) mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 min. Po dodaniu DPPA (86  $\mu\text{l}$ , 0,4 mmoli) i 1-naftyloaminy (229 mg, 1,6 mmola) mieszaninę ogrzewano przy  $100^\circ\text{C}$  przez 6 godzin, rozdzielono pomiędzy 2M HCl (8 ml) i DCM (2 x 8 ml). Połączone fazy organiczne przemyto 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i wodą, wysuszono w obecności  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i zateżono. W wyniku chromatografii błyskowej (cykloheksan/acetone) otrzymano 78 mg (49%) brązowych kryształów.

**P r z y k ł a d 10:** Synteza Friedla-Craftsa bis-arylo ketonów

Odnosi się do przykładów 48, 49, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 141, 145, 146.

(4-Fluoronaftalen-1-ylo)-(4-pentylloksynaftalen-1-ylo) metanon: mieszany roztwór kwasu 4-fluoro-1-naftoesowego (0,5 g, 2,63 mmoli) w bezwodnym DCM (10 ml) poddano działaniu w temperaturze pokojowej chlorkiem oksalilu (0,52 g, 4,1 mmoli), po czym dodano kilka kropel bezwodnego DMF.

Po zaprzestaniu wydzielania się pęcherzyku, przejrzysty roztwór schłodzono do temp.  $4^\circ\text{C}$  w łaźni lodowej i chlorek glinu (0,7 g, 5,25 mmoli) dodano jednorazowo. Po mieszanii w temp.  $4^\circ\text{C}$  przez 20 min, 1-pentylloksy-naftaleno (0,563 g, 2,63 mmoli) dodano, i mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania stopniowego do temperatury otoczenia przez noc. Mieszaninę reakcyjną rozdzielono pomiędzy octan etylu (50 ml) i wodę (250 ml) i ekstrahowano. Fazę wodną dodatkowo przemyto świeżym octanem etylu (2 x 50 ml). Połączone fazy organiczne wysuszono (bezwodnym  $\text{MgSO}_4$ ), przesączono i zateżono w próżni. Resztę oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując urządzenie Biotage (Dyax Corp.) i cykloheksan:octan etylu (9:1) jako eluent otrzymując żądany produkt (0,996 g, 98%).

**P r z y k ł a d 11:** Synteza alkiloamino bis-aryloketonów

Odnosi się do przykładów: 60, 61, 64, 120, 126, 127, 133, 134.

(a) ester 4-(naftaleno-1-karbonylo)-naftalen-1-yl kwasu trifluorometansulfonowego: bezwodnik trifluorometansulfonowy (3,1 ml, 18,43 mmoli) dodano powoli do roztworu (4-hydroksynaftalen-1-ylo)-naftalen-1-ylometanonu (5,0 g, 16,76 mmoli) w pirydynie (15 ml) w temperaturze  $0^\circ\text{C}$  w obojętnej atmosferze. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze  $0^\circ\text{C}$  przez 30 minut i następnie pozostawiono do ogrzania do temperatury otoczenia przez 24 godziny. Mieszaninę reakcyjną przelano do wody i ekstrahowano trzy razy DCM. Połączone organiczne ekstrakty przemyto kolejno wodą, rozcieńczonym wodnym roztworem HCl, wodą i solanką. Fazę organiczną wysuszono z bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i zateżono w próżni. Resztę oczyszczono techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (10% eter/cykloheksan) uzyskując żądany produkt (5,56 g, 77%).

(b) Naftalen-1-ylo-(4-butylaminonaftalen-1-ylo) metanon: Roztwór estru 4-(naftaleno-1-karbonylo)-naftalen-1-ylo kwasu trifluorometansulfonowego (308 mg, 0,716 mmoli) i n-butylaminy (62,8 mg, 0,859 mmoli) w bezwodnym toluenie (3 ml) dodano do mieszaniny octanu palladu (II) (3,2 mg, 0,014 mmoli), BINAP (10 mg, 0,016 mmoli) i t-butoksydu sodu (96 mg, 1,002 mmoli) w obojętnej atmosferze. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze  $80^\circ\text{C}$  przez 4 godziny. Po schłodzeniu, mieszaninę rozcieńczono octanem etylu i przesączono przez filtr Celite. Filtrat odparowano w próżni uzyskując czerwono-brązowy stały osad. Oczyszczono osad techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (10% eter/cykloheksan) otrzymując żądany produkt (85 mg, 34%) i 30 mg odzyskanego materiału wyjściowego.

(c) [4-{Butylo-(2-morfolin-4-yletylo)amino}-naftalen-1-ylo]-naftalen-1-yl metanon: Roztwór naftalen-1-ylo-(4-butylaminonaftalen-1-ylo) metanonu (65 mg, 0,18 mmoli) w bezwodnym DMF (4 ml) w obojętnej atmosferze poddano działaniu NaH (60%, 28,8 mg, 0,72 mmoli). Po 20 minut dodano jednorazowo N-(2-chloroetylo)morfolinowy chlorowodorek (37 mg, 0,2 mmoli) i mieszaninę reakcyjną mieszano przy  $80^\circ\text{C}$  przez 2 godziny. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną rozdzielono pomiędzy wodę i octan etylu. Połączone fazy organiczne wysuszono z bezwodnym  $\text{MgSO}_4$  i zateżono w próżni. Po oczyszczeniu techniką chromatografii ciśnieniowej typu „flash” (cyklo-

heksan/octan etylu) otrzymano 29 mg (34%) żądanego produktu i 26 mg odzyskanego materiału wyjściowego.

(d) ester 8-(naftalen-1-karbonylo)-5-pentyloksynaftalen-2-yloowy kwasu trifluorometansulfonowego: mieszano roztwór (7-hydroksy-4-pentyloksynaftalen-1-ylo)naftalen-1-ylometanonu (1,2 g, 3,13 mmoli) w bezwodnej pirydynie (12 ml) i poddano działaniu w temperaturze pokojowej bezwodnikiem trifluorometansulfonowym (0,88 g, 3,13 mmoli) i mieszaninę mieszano w atmosferze azotu przez 48 godziny. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i osad rozcieńczono roztworem wodorowęglanu sodu i ekstrahowano dwukrotnie octanem etylu. Połączone organiczne ekstrakty przemyto wodą, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (cykloheksan:octan etylu 9:1) uzyskując żądany produkt (1,0 g, 67%).

(e) [7-(4-Metylopiperazyn-1-ylo)-4-pentyloksynaftalen-1-ylo]naftalen-1-ylometanon: mieszano mieszaninę estru 8-(naftalen-1-karbonylo)-5-pentyloksynaftalen-2-yloowego kwasu trifluorometansulfonowego (40 mg, 0,084 mmoli), N-metylopiperazyny (20 mg, 0,2 mmoli), węglanu cezu (38 mg, 0,12 mmoli), octanu palladu (II) (2 mg, 10% molowych), i BINAP (8 mg, 15 mol%) w bezwodnym dioksanie (0,5 ml) ogrzewano przy 80°C w atmosferze argonu przez 30 godzin. Mieszaninę schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono wodą i ekstrahowano octanem etylu trzy razy. Połączone organiczne ekstrakty przemyto wodą, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad oczyszczono techniką HPLC. Wszystkie frakcje zawierające produkt zalkalizowano wodorowęglanem sodu i ekstrahowano octanem etylu. Organiczne ekstrakty połączone, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i odparowano uzyskując produkt w postaci wolnej zasady (12 mg, 31%).

P r z y k ł a d 12: Synteza podstawionych bis-aryloketonów

Odnosi się do przykładów: 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 74, 76, 77, 78.

(a) 8-(Naftaleno-1-karbonylo)-5-pentyloksynaftaleno-2-karbonitryl: mieszano mieszaninę estru 8-(naftalen-1-karbonylo)-5-pentyloksynaftalen-2-yloowego kwasu trifluorometansulfonowego (1,0 g, 2,09 mmoli), cyjanku cynku (0,294 g, 2,51 mmoli) i Pd ( $PPh_3$ )<sub>4</sub> (0,121 g, 0,1 mmola, 5 mol%) w bezwodnym DMF (10 ml) i ogrzewano w atmosferze argonu przy 90°C przez 3 godziny. Mieszaninę schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono wodą i ekstrahowano trzy razy octanem etylu, po odsączeniu nierozpuszczalnego materiału przez filtr Celite. Połączone organiczne ekstrakty przemyto wodą, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad oczyszczono chromatograficznie w żelu krzemionkowym (cykloheksan:octan etylu 9:1) uzyskując żądany produkt (0,53 g, 65%).

(b) Diallilo-(4-bromo-3-fluorofenylo)amina: mieszano mieszaninę 4-bromo-3-fluoroaniliny (17,47 g, 91,9 mmoli), bromku allilowego (23,72 g, 251,1 mmoli) i węglanu potasu (26,7 g, 193,5 mmoli) w acetonie (200 ml) i poddano oroszeniu 24 godzin. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i osad rozcieńczono wodą i ekstrahowano dwukrotnie w octanie etylu. Połączone organiczne ekstrakty przemyto wodą, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i odparowano w próżni.

Osad oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (cykloheksan) uzyskując żądany produkt (15,27 g, 62%).

(c) Diallilo-(11-oksatrycyklo[6.2.1.0<sub>2,7</sub>]undeka-2,4,6,9-tetraen-4-ylo)amina: Mieszany roztwór diallilo-(4-bromo-3-fluorofenylo)aminy (15,55 g, 57,6 mmoli) w bezwodnym eterze (30 ml) i bezwodnym furanie (30 ml) poddano działaniu z roztworem n-butyloplitu w heksanie (36 ml, 57,6 mmoli; 1,6 M roztwór) w temperaturze -70°C w atmosferze argonu. Po 1 godzinie, mieszaninę pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej i mieszano przez kolejne 4 godziny. Mieszaninę gaszono wodą i ekstrahowano trzy razy w octanie etylu. Połączone organiczne ekstrakty przemyto solanką, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (wstępny eluent cykloheksan, końcowy eluent cykloheksan:octan etylu 19:1) uzyskując żądany produkt (5,4 g, 39%).

(d) 7-Dialliloaminonaftalen-1-ol: Mieszany roztwór diallilo-(11-oksatrycyklo [6.2.1.0<sub>2,7</sub>]undeka-2,4,6,9-tetraen-4-ylo) aminy (4,48 g, 18,74 mmoli) w metanolu (45 ml) i zatężono kwasem chlorowodorowym (4,5 ml) poddano oroszeniu 5 godzin. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i osad rozcieńczono wodą zobojętniono stałym wodorowęglanem sodu i ekstrahowano trzy razy octanem etylu. Połączone ekstrakty przemyto solanką, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (wstępny

eluent cykloheksan, końcowy eluent cykloheksan:octan etylu 19:1) uzyskując żądany produkt (3,67 g, 82%).

(e) Diallilo-(8-pentylksynaftalen-2-ylo)amina: Do mieszanego roztworu n-pentanolu (0,18 g, 2,1 mmoli) i trifenylofosfiny (0,55 g, 2,1 mmoli) w bezwodnym THF (10 ml) dodano roztwór 7-dialliloaminonaftalen-1-olu (0,5 g, 2,1 mmoli) i DIAD (0,45 ml, 2,1 mmoli) w bezwodnym THF (10 ml). Po mieszanii przez noc, mieszaninę rozcieńczono solanką i ekstrahowano trzy razy octanem etylu. Połączone organiczne ekstrakty przemyto solanką, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i odparowano do suchości. Osad oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (wstępny eluent cykloheksan, końcowy eluent cykloheksan:octan etylu 98:2) uzyskując żądany produkt (0,28 g, 43%).

(f) (6-Dialliloamino-4-pentylksynaftalen-1-ylo)naftalen-1-ylo metanom Do mieszaney zawiesiny bezwodnego chlorku glinu (0,24 g, 1,81 mmoli) w bezwodnym DCM (30 ml) dodano chlorek hydroksynaftalenu (0,205 ml, 1,36 mmoli) w temp  $0^\circ C$  w atmosferze azotu. Po 15 min, roztwór diallilo-(8-pentylksynaftalen-2-ylo) aminy (0,28 g, 0,906 mmoli) w bezwodnym DCM (5 ml) dodano po kropli i mieszaninę pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej i mieszano w atmosferze azotu przez noc. Mieszaninę przemyto nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu (pH 8), i fazę wodną dodatkowo ekstrahowano trzy razy eterem dietylowym. Fazy organiczne połączone, przemyto wodą, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (wstępny eluent cykloheksan, końcowy eluent cykloheksan:octan etylu 98:2) uzyskując żądany produkt (0,32 g, 75%).

(g) 5-Pentylksynaftalen-2-ol: Mieszaną mieszaninę naftaleno-1, 6-diolu (10,0 g, 62,5 mmoli), 1-bromopentanu (7,75 ml, 62,5 mmoli) i wodorotlenku sodu (2,5 g, 62,5 mmoli) w DMSO (100 ml) ogrzewano w temperaturze  $100^\circ C$  przez 6 godzin. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę rozcieńczono wodą i ekstrahowano trzy razy w octanie etylu. Połączone ekstrakty przemyto kilka razy wodą, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (wstępny eluent cykloheksan:octan etylu 97:3; końcowy eluent cykloheksan : octan etylu 90:10) uzyskując nieoddzielalną mieszaninę żądanego produktu i izomerycznego 6-pentylksynaftalen-1-ol (6,18 g, 43%), zawierającej - jako pierwszy wyrywany związek - podwójnie alkilowany produkt, 1,6-bis-(pentylksy)naftalen.

(h) Ester 5-pentylksynaftalen-2-yłowy kwasu octowego: Mieszany roztwór 5-pentylksynaftalen-2olu/ 6-pentylksynaftalen-1-olu (6,18 g, 26,8 mmoli) w DCM (100 ml) w obecności  $NEt_3$  (4,4 ml, 31,6 mmoli) poddano działaniu po kropli w temperaturze  $0^\circ C$  roztworu chlorku acetylu (2,24 ml, 31,5 mmoli) w DCM (30 ml). Po ogrzaniu do temperatury pokojowej i mieszanii przez 3 godziny, mieszaninę reakcyjną przemyto solanką, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem.

Osad oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (1,5% octan etylu w cykloheksanie) uzyskując żądany produkt (4,56 g, 56%) i izomeryczny estru 6-pentylksynaftalen-1-yłowego kwasu octowego (1,0 g, 13%).

(i) Ester 8-(naftaleno-1-karbonylo)-5-pentylksynaftalen-2-yłowy kwasu octowego: Do mieszaney zawiesiny bezwodnego chlorku glinu (4,42 g, 33,09 mmoli) w bezwodnym DCM (290 ml) w temperaturze  $0^\circ C$  w atmosferze azotu dodano po kropli roztwór chlorku naftolu (3,7 ml, 24,8 mmoli) w bezwodnym DCM (35 ml). Po 15 minutach, roztwór estru 5-pentylksynaftalen-2-yłowego kwasu octowego (4,5 g, 16,54 mmoli) w bezwodnym DCM (70 ml) dodano, i mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej i mieszano przez 20 godzin. Mieszaninę przemyto nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, fazy rozdzielono i DCM usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad roztworzono w eterze dietylowym i przemyto wodą, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (1-3% octan etylu w cykloheksanie) otrzymując żądany produkt (4,8 g, 68%) i ester 8-(naftaleno-1-karbonylo)-5-pentylksynaftalen-2-yłowy kwasu naftaleno-1-karboksyłowego (2,1 g), powstający z zastąpienia naftoilowego grupy acetylowej.

(k) (7-Hydroksy-4-pentylksynaftalen-1-ylo)naftalen-1-ylo metanon: Mieszany roztwór estru 8-(naftaleno-1-karbonylo)-5-pentylksynaftalen-2-yłowego kwasu octowego (4,8 g, 11,2 mmoli) i estru 8-(naftaleno-1-karbonylo)-5-pentylksynaftalen-2-yłowego kwasu naftaleno-1-karboksyłowego (2,1 g, 3,9 mmoli) w metanolu (70 ml) w obecności 5M roztworu NaOH (20 ml) utrzymywano w stanie wrzenia przez 3 godziny. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę rozcieńczono wodą, zakwaszono kwasem octowym i ekstrahowano trzy razy w octanie etylu. Połączone ekstrakty przemyto wodą, wysuszono ( $MgSO_4$ ) i rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad ponownie

krystalizowano z octanu etylu uzyskując żądany produkt (3,7 g, 64%) w postaci jasno żółtego ciała stałego.

**P r z y k ł a d 13:** Synteza arylo-keteroaryloketonów

Odnosi się do przykładów 45, 92, 93.

(a) Izochinolin-1-yl-(4-pentyloksynaftalen-1-yl)metanon: Do roztworu 1-jodo-4-pentyloksynaftalenu (419 mg, 1,232 mmola) w THF (8 ml) przy  $-78^{\circ}\text{C}$  (aceton/łaźnia z suchym lodem) dodano po kropli, n-BuLi (0,99 ml, 2,5 M w heksanach). Żółty osad pojawia się po kilku minutach. Po mieszaniu przez 30 min, roztwór izochinolino-1-karbonitrylu (210 mg, 1,364 mmoli) w THF (2 ml) dodano, po kropli, strzykawką otrzymując intensywnie czerwony roztwór. Mieszaninę reakcyjną usunięto z łaźni z lodem i pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej przez 3 godziny. Otrzymano żywo błękitny roztwór. Rozcieńczony kwas siarkowy (2,5 ml, 10% obj./obj.) następnie dodano i mieszaninę mieszano przez 45 min w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną następnie rozcieńczono octanem etylu i roztwór przemyto nasyconym wodnym wodorowęglanem sodu aż do uzyskania odczynu zasadowego (papierek wskaźnikowy), wodnym tiosiarczanu sodu (x 2) i solanką; wysuszono z bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i zatężono na wyparce obrotowej. Surowy materiał poddano chromatografii na żelu krzemionkowym (wmywanie gradientem: cykloheksan/octan etylu 9/1 następnie 5/1 następnie 2/1) otrzymując tytułowy związek jako jasnożółty, lepki olej, (270 mg, 59%).

(b) kwas 4-pentyloksy-1-naftaleno borowy: do schłodzonego (łaźnia suchy lód/aceton) roztworu 1-jodo-4-pentyloksy-naftalenu (0,993 g, 2,92 mmoli) w THF (10 ml) w atmosferze argonu dodano n-BuLi (2,5 M w heksanach, 2,4 ml, 6,0 mmoli), po kropli, strzykawką. Mieszanina reakcyjna staje się ciemnożółta i pojawia się osad. Po 0,5 godziny w temperaturze łaźni chłodzącej, trimetyloboran (0,66 ml, 5,8 mmoli) dodano, po kropli, strzykawką. Kolbę reakcyjną usunięto z łaźni zimnej i po kilku minutach żółty kolor błednie do bezbarwnego. Po 1,5 godzinach, kwas siarkowy (20% obj./obj., 3 ml) dodano i otrzymaną zawiesinę rozdzielono pomiędzy octan etylu i wodę. Organiczną warstwę przemyto wodnym roztworem tiosiarczanu sodu (x 2) i solanką, wysuszono (bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) i odparowano na wyparce obrotowej. Osad roztworzono w minimalnej objętości DCM i nanoszono na kolumnę z żelą krzemionkowym, którą wmywano cykloheksanem/octanem etylu (1/1) otrzymując kwas borowy (267 mg, 35%).

(c) (4-Pentyloksynaftalen-1-yl)chinolin-8-ylometanon: do kolby o trzech szyjkach, wysuszonej w płomieniu, wyposażonej we wlot gazu i przegrodę dodano 8-hydroksychinolinotrifluorometanosulfonianu (122,8 mg, 0,442 mmoli), kwas 4-pentyloksy-1-naftaleno borowy (124,5 mg, 0,482 mmoli), bezwodny węglanu potasu (199,7 mg, 1,447 mmoli) kompleks  $\text{PdCl}_2\text{dppf}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10,5 mg, 0,0128 mmola, Avocado) i jodek sodu (150 mg). Kolbę reakcyjną opróżniono (próżnia miejscowa) i przemyto strumieniem dwutlenku węgla z balonu (3 cykle). Dodano strzykawką anizol 3 ml i mieszanina pomarańczowa mieszanina reakcyjna została umieszczona we wstępnie ogrzanej łaźni olejowej w temperaturze  $80^{\circ}\text{C}$ . Po 3 godzinach, kolejną ilość anizolu (1 ml) dodano i mieszaninę reakcyjną pozostawiono mieszając w temp.  $80^{\circ}\text{C}$  przez noc. Mieszaninę reakcyjną, która staje się czarna, pozostawiono do schłodzenia do temperatury pokojowej i rozcieńczono octanem etylu i wodą. Organiczną warstwę przemyto solanką (x 2), wysuszono z bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i zatężono na wyparce obrotowej. Surowy materiał poddano chromatografii na żelu krzemionkowym (cykloheksan/octan etylu 5/1) otrzymując tytułowy związek jako zielony olej (52 mg, 32%).

**P r z y k ł a d 14:** Synteza benzimidazonów, benzimidazoli i benzotriazoli

Odnosi się do przykładów 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162.

(a) N-(2-Pentyloksy-fenylo)-acetamid: 2-Acetamidofenol (5 g, 33,09 mmoli) rozpuszczono w suchym DMF (35 ml) w temperaturze pokojowej. Węglan cezu (17,25 g, 52,53 mmoli) dodano, następnie 1-bromopentan (6,15 ml, 49,61 mmoli) i mieszaninę mieszano w temperaturze  $60^{\circ}\text{C}$  przez 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono wodą (400 ml) i ekstrahowano octanem etylu (3 x 100 ml). Ekstrakty w octanie etylu połączono, przemyto nasyconą solanką, wysuszono ( $\text{MgSO}_4$ ), przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując dostatecznie czysty produkt (6,02 g, 82%).

(b) N-[5-(Naftaleno-1-karbonylo)-2-pentyloksy-fenylo]-acetamid: w wysuszonej kolbie oczyszczonej suchym azotem, chlorek glinu (5,45 g, 40,86 mmoli) zawieszono w suchym 1,2-dichloroetanie (50 ml). Zawiesinę schłodzono w łaźni wodno-lodowej przed dodaniem jednorazowo roztworu chlorku 1-naftoilu (4,51 ml, 29,96 mmoli) w suchym 1,2-dichloroetanie (10 ml). Po 10 minutach dodano N-(2-pentyloksy-fenylo)-acetamid (6,02 g, 27,24 mmoli) i mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej przez noc. Mieszaninę przelano do mieszaniny lodu i wody i 5M wodny

roztwór wodorotlenku sodu (dostateczna ilość do wytworzenia wodnej warstwy zasadowej), mieszano przez 15 minut i ekstrahowano octanem etylu (4 x 100 ml). Organiczne ekstrakty połączono i przemyto nasyconą solanką (100 ml), wysuszono ( $MgSO_4$ ), przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując urządzenie Biotage (90 g kolumna; Dyax Corp.) i cykloheksan:octan etylu (2:1) jako eluent, oraz otrzymując produkt w postaci gęstego oleju (3,68 g, 36%). Otrzymano również kolejne 5,64 g lekko zanieczyszczonego materiału, przy czym jest on dostatecznie czysty, aby zastosować go w kolejnych reakcjach.

(c) (3-Amino-4-pentyloksi-fenilo)-naftalen-1-ylo-metanon: N-[5-(Naftaleno-1-karbonylo)-2-pentyloksi-fenilo]-acetamid (1,78 g, 4,75 mmoli) rozpuszczono w metanolu (20 ml) w temperaturze pokojowej. Wodny kwas chlorowodorowy (10 M, 20 ml) dodano i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Mieszaninę reakcyjną odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, rozdzielono pomiędzy nasyconym wodnym wodorowęglanem sodu i octan etylu i ekstrahowano kolejnymi częściami octanu etylu (3 x 100 ml). Ekstrakty octanu etylu połączono, przemyto nasyconą solanką, wysuszono ( $MgSO_4$ ), przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt jako nie lepki, brązowy olej. Olej oczyszczono na żelu krzemionkowym stosując Biotage (90 g kolumna) i cykloheksan:octan etylu (4:1) jako eluent otrzymując czysty produkt (0,97 g, 61%).

(d) 3-[5-(Naftaleno-1-karbonylo)-2-pentyloksi-fenilo]-1-metoksymocznik: Di-tert-butyloidiwęglan (1,833 g, 8,4 mmoli) rozpuszczono w suchym DCM (20 ml) w temperaturze pokojowej i dodano DMAP (0,733 g, mmoli). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 5 minut zanim dodano roztwór (3-amino-4-pentyloksi-fenilo)-naftalen-1-ylo-metanonu (2,0 g, 6 mmoli) w suchym DCM (10 ml). Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. DIEA (1,045 ml, 6 mmoli) i dodano chlorowodorek metoksyaminy (0,501 g, 6 mmoli) i reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Mieszaninę reakcyjną poddano działaniu wodą (200 ml) i ekstrahowano DCM (3 x 75 ml). Ekstrakty DCM połączono, przemyto nasyconą solanką, wysuszono ( $MgSO_4$ ), przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt.

Otrzymany produkt poddano chromatografii na żelu krzemionkowym stosując Biotage (kasetę 40 g) i cykloheksan:octan etylu (4:1) jako eluent otrzymując 1,25 g spodziewanego produktu wraz z 0,66 g produktu zawierającego kolejną grupę t-butyloksykarbonylową. Produkt następnie roztworzono w DCM-kwasie trifluoroctowym (1:1,6 ml) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Składniki lotne usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i osad rozdzielono pomiędzy DCM (20 ml) i nasyconym wodnym wodorowęglanem sodu (50 ml). Mieszaninę tę ekstrahowano kolejną porcją DCM (3 x 50 ml) i ekstrakty DCM połączono, przemyto nasyconą solanką, wysuszono ( $MgSO_4$ ), przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując spodziewany produkt (1,88 g, 77%).

(e) 1-Metoksy-7-(naftaleno-1-karbonylo)-4-pentyloksi-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on: 3-[5-(Naftaleno-1-karbonylo)-2-pentyloksi-fenilo]-1-metoksymocznik (650 mg, 1,6 mmoli) rozpuszczono w bezwodnym DCM (60 ml) w atmosferze azotu, roztwór schłodzono do temp. 0°C i bis(trifluoroacetyloksy)jodobenzen (757 mg, 1,76 mmoli) dodano porcjami. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej przez 1,5 godziny zanim dodano wodę (200 ml). Mieszaninę ekstrahowano DCM (3 x 100 ml) i ekstrakty DCM połączono, przemyto nasyconą solanką (100 ml), wysuszono ( $MgSO_4$ ), przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt jako brązowy olej. Olej ten poddano chromatografii na żelu krzemionkowym stosując Biotage (kasetę 40 g) i cykloheksamoctan etylu (3:1) jako eluent otrzymując spodziewany produkt (0,34 g, 53%).

(f) Trifluoroctan 4-(naftaleno-1-karbonylo)-7-pentyloksi-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-onu: 1-Metoksy-7-(naftaleno-1-karbonylo)-4-pentyloksi-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on (800 mg, 1,98 mmoli) rozpuszczono w lodowatym kwasie octowym (10 ml) i dodano proszek cynkowy (5,18 g, 79,22 mmoli). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze 50°C i poddawano działaniu ultradźwięków przez 2 godziny, schłodzono do temperatury pokojowej i przesączono przez podkładkę filtrującą Celite. Podkładkę Celite przemyto octanem etylu, a następnie składniki lotne usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt jako pomarańczowy olej. Oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując Biotage (kasetę 40 g) i DCM:metanol (20:1) jako eluent uzyskując pożądany produkt (0,67 g, 90%).

(g) (2-Chloro-7-pentyloksi-3H-benzoimidazol-4-ylo)-naftalen-1-ylo-metanon: 4-(naftaleno-1-karbonylo)-7-pentyloksi-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on (500 mg, 1,34 mmoli) rozpuszczono w tlenochlorku fosforu (10 ml) i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną (łaźnia olejowa o temperaturze 105°C) przez 30 minut. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej, przelano do 2M wodnego wodorotlenku sodu o temperaturze lodu aby zobojętnić mieszaninę i ekstrahowano DCM (3 x 100 ml). Połączone ekstrakty DCM przemyto nasyconym wodnym wodorowęglan sodu (3 x 50 ml), wysuszono

(MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt (500 mg, 95%) który stosowano bezpośrednio bez dalszego oczyszczania.

(h) Trifluoroctan (2-benzylamino-7-pentylloksy-3H-benzimidazol-4-ylo)-naftalen-1-ylo-metanon: (2-Chloro-7-pentylloksy-3H-benzimidazol-4-ylo)-naftalen-1-ylo-metanon (55 mg, 0,14 mmoli) i benzyloaminę (1 ml) ogrzewano razem dokładnie w temperaturze 135°C przez 4 godziny a następnie schłodzono do temperatury pokojowej. Nieoczyszczoną mieszaninę reakcyjną przelano do wody (10 ml), dodano 10%-owy wodny roztwór kwasu chlorowodorowego (10 ml) i mieszaninę ekstrahowano DCM (4 x 20 ml). Ekstrakty DCM połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt, który oczyszczono metodą preparatywnej chromatografii HPLC w układzie faz odwróconych (kolumna Dynamax 300A C<sub>18</sub>; 20% acetonitryl w wodzie (+ 0,1% kwas trifluoroctowy) do 100% acetonitrylu przez 30 minut) otrzymując 15,4 mgżądanego produktu.

(i) ester 2,3-bis-acetyloamino-fenylowy kwasu octowego: 2,3-diaminofenol (3,226 g, 25,99 mmoli) rozpuszczono w bezwodniku octowym (50 ml) i mieszaninę ogrzewano w temperaturze 70°C przez 4 godziny. Mieszaninę schłodzono do temperatury pokojowej i pozostawiono, aby stała przez 48 godzin. Utworzony osad zbierano przez filtrację przemyto octanem etylu i wysuszono w próżni otrzymując białe ciało stałe (3,99 g, 61%).

(k) N-(2-Acetylamino-6-hydroksy-fenilo)-acetamid (CAS 116345-46-1): ester 2,3-bis-acetyloamino-fenylowy kwasu octowego (3,99 g, 15,96 mmoli) rozpuszczono w suchym metanolu (50 ml) w atmosferze azotu. Roztwór metoksyalanu sodu (z metalicznego sodu (0,404 g, 17,56 mmoli) w bezwodnym metanolu (10 ml)) dodano i mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i wodę dodano do osadu, który następnie zakwaszono do pH=1 1M kwasem chlorowodorowym. Wodną warstwę zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do wytrącenia produktu który odzyskano przez filtrację i wysuszono w próżni otrzymując białe ciało stałe (1,96 g, 59%).

(l) N-(2-Acetylamino-6-pentylloksy-fenilo)-acetamid: N-(2-acetylamino-6-hydroksyfenilo)-acetamid (1,46 g, 7,02 mmoli) rozpuszczono w bezwodnym DMF (50 ml) w temperaturze pokojowej. Węglanu cezu (2,97 g, 9,13 mmoli) i 1-bromopentan (1,04 ml, 8,42 mmoli) dodano i mieszaninę ogrzewano w temperaturze 60°C przez 20 godzin, a następnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 dni. Wodę (800 ml) dodano i roztwór ekstrahowano DCM (4 x 100 ml). Ekstrakty DCM połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt, 1,95 g. Produkt ponownie krystalizowano z octanu etylu/cykloheksanu, otrzymując czysty materiał (0,9 g, 46%).

(m) N-(2-Acetylamino-3-jodo-6-pentylloksy-fenilo)-acetamid: Do roztworu N-(2-acetylamino-6-pentylloksy-fenilo)-acetamidu (0,9 g, 3,24 mmole) i wodzian kwasu jodowego (VII) (129 mg, 0,57 mmola) w kwasie octowym-wodzie-kwasie siarkowym (100:20:3; 10 ml) dodano jod (332 mg, 1,31 mmoli). Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 16 godzin, rozcieńczono 10% wodnym roztworem tiosiarczanu sodu (100 ml) a następnie ekstrahowano DCM (1 x 1000 ml), octan etylu (1 x 100 ml) i eterem dietylowym (1 x 100 ml). Organiczne ekstrakty połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>2</sub>), przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt który ponownie krystalizowano z octanu etylu otrzymując czysty materiał (550 mg, 42%).

(n) 7-jodo-2-metylo-4-pentylloksy-1H-benzimidazol: N-(2-acetylamino-3-jodo-6-pentylloksy-fenilo)-acetamid (100 mg, 0,248 mmola) dodano do roztworu wodorotlenku potasu (139 mg, 2,48 mmoli) w etanolu (5 ml) i wodę (1 ml). Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, pozostawiono aby stała przez 2 dni, a następnie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez kolejne 6 godzin przed pozostawieniem w temperaturze pokojowej przez 8 dni. Składniki lotne usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i osad rozdzielono pomiędzy octan etylu (10 ml) i wodę (10 ml) i ekstrahowano kolejnymi odważkami octanu etylu (3 x 10 ml). Ekstrakty octanu etylu połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt. Oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (Biotage, 40 g karta) stosując cykloheksan:octan etylu (3:1) jako eluent i uzyskując tytułowy związek (35,5 mg, 42%).

(o) (2-Metylo-7-pentylloksy-3H-benzimidazol-4-ylo)-naftalen-1-ylo-metanon: 7-jodo-2-metylo-4-pentylloksy-1H-benzimidazol (35 mg, 0,102 mola), bezwodny węglanu potasu (42 mg, 0,306 mol), kwas 1-naftalenoborowy (19 mg, 0,112 mola), i PdCl<sub>2</sub>dppf-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mg, 0,003 mola) zmieszano w bezwodnym anizolu (5 ml) i umieszczono w atmosferze tlenku węgla. Mieszaninę ogrzewano

w temperaturze 80°C przez 20 godzin, schłodzono do temperatury pokojowej i rozcieńczono wodą (10 ml). Mieszaninę ekstrahowano DCM (2 x 10 ml) i octanem etylu (3 x 10 ml) i organiczne ekstrakty połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt. Produkt oczyszczono metodą preparatywnej HPLC odwróconej fazy (kolumna Dynamax 300A C<sub>18</sub>; 20% acetonitryl w wodzie (+ 0,1% kwas trifluoroctowy) do 100% acetonitryl przez 30 minut) otrzymując 12,7 mgżądanego produktu.

(p) N-[2-(Acetyloksy)-6-nitrofenylo]-acetamid (CAS 69194-51-0): 2-Amino-3-nitrofenol (3 g, 19,46 mmoli) rozpuszczono w bezwodniku octowym (20 ml) i mieszaninę ogrzewano w temperaturze 50°C przez 16 godzin. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, dodano wodę (400 ml) i mieszaninę ekstrahowano DCM (3 x 100 ml). Ekstrakty DCM połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując czysty związek tytułowy (4,14 g, 89%).

(q) N-(2-hydroksy-6-nitrofenylo)-acetamid (CAS 59820-29-0): N-[2-(Acetyloksy)-6-nitrofenylo]-acetamid (4,13 g, 17,35 mmoli) rozpuszczono w suchym metanolu (20 ml) i świeży roztwór metoksyilanu sodu (z sodu (0,6 g, 26,03 mmoli) w suchym metanolu (15 ml)) dodano. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 50°C przez 2 godziny, schłodzono do temperatury pokojowej i metanol usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Wodę (100 ml) dodano, pH doprowadzono do pH = 1 stosując 2M wodny kwas chlorowodorowy i roztwór ekstrahowano octanem etylu (3 x 100 ml). Ekstrakty octanu etylu połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i pozostawiono aby stały w temperaturze pokojowej przez 7 dni. Kryształy, które się utworzyły zbierano przez filtrację i wysuszono otrzymując czysty produkt (1,5 g, 44%). Płyn wyjściowy zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując dalszy surowy produkt (2,3 g), który jest dostatecznie czysty do stosowania w kolejnych reakcjach.

(r) N-(2-Nitro-6-pentyluksyfenylo)-acetamid: N-(2-hydroksy-6-nitrofenylo)-acetamid (3,8 g, 19,39 mmoli) rozpuszczono w suchym DMF (25 ml). Węglan cezu (8,83 g, 27,1 mmoli) i 1-bromopentan (23,26 mmoli) dodano i mieszaninę mieszano w temperaturze 80°C przez 2 godziny. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej wodę (400 ml) dodano i mieszaninę ekstrahowano octanem etylu (3 x 100 ml). Ekstrakty octanu etylu połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując surowy produkt. Produkt ponownie wykryształizowano z octanu etylu/n-heksanu w temp. 4°C otrzymując tytułowy związek (1,74 g, 34%). Płyn wyjściowy zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując ponadto surowy produkt, który oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (Biotage, kasetka 40 g) stosując DCM: metanol (50:1) jako eluent. To prowadzi do uzyskania dalszych 0,79 g (15%) tytułowego związku i 0,31 g (7%) produktu deacetylowania, 2-nitro-6-pentyluksy-fenylaminy.

(s) 2-Nitro-6-pentyluksy-fenylamina: N-(2-nitro-6-pentyluksy-fenyl)-acetamid (1,74 g, 6,53 mmoli) rozpuszczono w metanolu (50 ml) i 10 M kwasu chlorowodorowego (25 ml) dodano. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny, schłodzono do temperatury pokojowej i metanol usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad doprowadzono do pH=12 stosując 5M wodny wodorotlenek sodu i ekstrahowano octanem etylu (3 x 100 ml). Ekstrakty octanu etylu połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując czysty produkt (1,46 g, 100%).

(t) 3-Pentyluksy-benzen-1,2-diamina: 2-nitro-6-pentyluksy-fenylamina (1,46 g, 6,52 mmoli) rozpuszczono w octanie etylu (20 ml) i kolbę przemyto azotem. Dodano 10% palladu na aktywowanym węglu (50 mg), po czym usunięto powietrze i trzykrotnie przepłukano aparaturę wodorem. Mieszaninę mieszano przez 24 godziny w atmosferze wodoru za pomocą balonu wypełnionego wodorem gazowym. Dodano metanol (20 ml) aby zapoczątkować rozpuszczanie i reakcję mieszano przez kolejne 2 godziny w temperaturze pokojowej. Reakcję oczyszczono azotem, przesączono przez podkładkę filtrującą Celite i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując białe ciało stałe, które może być ponownie krystalizowane z octanu etylu/metanolu otrzymując tytułowy związek (1,007 g, 80%).

(u) 7-Pentyluksy-1H-benzoimidazol: 3-pentyluksy-benzeno-1,2-diamina (200 mg, 1,03 mmola) i trimetyloortomrówczan (2 ml) zmieszano razem w probówce z pyreksu i poddano napromieniowaniu mikrofalami przy 100W przez 30 sekund w laboratoryjnym urządzeniu mikrofalowym Labwell MW 10. Usunięcie składników lotnych pod zmniejszonym ciśnieniem doprowadziło uzyskania do czystego produktu w postaci ciała stałego o barwie kremowej (217 mg, 100%).

(v) 4-jodo-7-pentyluksy-1H-benzoimidazol: 7-Pentyluksy-1H-benzoimidazol (100 mg, 0,49 mmoli) rozpuszczono w kwasie octowym-wodzie-kwasie siarkowym (100:20:3; 5 ml) i wodzian kwasu jodo-

wego (VII) (22 mg, 0,098 mmoli) dodano, a następnie jod (50 mg, 0,196 mmola). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 godziny i przy 80°C przez 16 godzin. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, 10% wodny tiosiarczan sodu (100 ml) dodano i mieszaninę ekstrahowano octanem etylu (3 x 25 ml). Ekstrakty octanu etylu połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt. Produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (Biotage, kasetka 40 g) otrzymując tytułowy związek (65 mg, 40%).

(w) Naftalen-1-ylo-(7-pentyloksy-3H-benzimidazol-4-yl)-metanon: 4-jodo-7-pentyloksy-1H-benzimidazol (65 mg, 0,197 mmoli), bezwodny węgiel potasu (82 mg, 0,591 mmoli), kwas 1-naftalenoborowy (37 mg, 0,217 mmol), i PdCl<sub>2</sub>dppf·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mg, 0,011 mmola) zmieszano w bezwodnym anizolu (5 ml) i umieszczono w atmosferze tlenu węgla. Mieszaninę ogrzewano przy 80°C przez 18 godzin, schłodzono do temperatury pokojowej i rozcieńczono wodą (10 ml). Mieszaninę ekstrahowano DCM (2 x 10 ml) i octanem etylu (3 x 10 ml) i organiczne ekstrakty połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt. Produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (Biotage, kasetka 40 g) stosując cykloheksan:octan etylu (3:1) jako eluent otrzymując tytułowy związek (15 mg, 21%).

(x) 7-Pentyloksy-1H-benzotriazol: 3-pentyloksy-benzen-1,2-diaminę (100 mg, 0,516 mola) rozpuszczono w lodowatym kwasie octowym (5 ml) i wodzie (5 ml). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury 0°C i dodano jednorazowo zimny roztwór azotyn sodu (39 mg, 0,568 mol) w wodzie (5 ml). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania powoli do temperatury pokojowej przez noc, rozcieńczono wodą (20 ml) i ekstrahowano DCM (3 x 50 ml). Ekstrakty DCM połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując tytułowy związek (90 mg, 85%), który może być stosowany bez dalszego oczyszczania.

(y) 4-jodo-7-pentyloksy-1H-benzotriazol: 7-pentyloksy-1H-benzotriazol (90 mg, 0,439 mmola) rozpuszczono w kwasie octowym-wodzie-kwasie siarkowym (100:20:3; 10 ml) i dodano wodzian kwasu jodowego (VII) (20 mg, 0,088 mmoli), a następnie jod (45 mg, 0,176 mol). Mieszaninę reakcyjną mieszano przy 80°C przez 5 godzin. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, 10% wodny roztwór tiosiarczanu sodu (10 ml) dodano i mieszaninę ekstrahowano octanem etylu (3 x 25 ml). Ekstrakty octanu etylu połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt. Produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (Biotage, kasetka 40 g) otrzymując tytułowy związek (67 mg, 46%) wraz z 124 mg głównie dijdowanego materiału (4,6-dijodo-7-pentyloksy-1H-benzotriazol) zanieczyszczony tytułowym związkiem.

(z) Naftalen-1-ylo-(7-pentyloksy-3H-benzotriazol-4-yl)-metanon: 4-jodo-7-pentyloksy-1H-benzotriazol (67 mg, 0,202 mol), bezwodny węgiel potasu (84 mg, 0,607 mol), kwas 1-naftalenoborowy (38 mg, 0,223 mmoli), i PdCl<sub>2</sub>dppf·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0,02 mmola) zmieszano w bezwodnym anizolu (5 ml) i umieszczono w atmosferze tlenu węgla. Mieszaninę ogrzewano przy 80°C przez 20 godzin, schłodzono do temperatury pokojowej i rozcieńczono wodą (20 ml). Mieszaninę ekstrahowano DCM (2x10 ml) i octanem etylu (3x10 ml) i organiczne ekstrakty połączono, przemyto nasyconą solanką (50 ml), wysuszono (MgSO<sub>4</sub>), przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt. Produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym (Biotage, 40 g karta) stosując cykloheksan:octan etylu (4:1) jako eluent, otrzymując tytułowy związek (44 mg, 61%).

Dane charakteryzujące

Stwierdzono, że związki z powyższych tabel wykazują następujące dane temperatury topnienia, dane retencji HPLC [min] (RT) i/lub masę jonową:

Prz.	Temperatura topnienia [C°]	masa jonowa (jon)	Prz.	RT* [min]	masa jonowa (jon)
1	2	3	4	5	6
2	118-119	372 M+	45	6,9, C	398 [M+H]+
3	88-91	388 M+	47	3,4, C	451,2 [M+Na]+
4	143-144	404 M+	48	8,4, A	371,4 [M+H]+
5		418 [M+H]+	49	10, 7,C	525,3 [M+H]+

cd. tabeli

1	2	3	4	5	6
6		404 M+	50	11,1, C	464,4 [M+H] <sup>+</sup>
7	93-95	369 [M+H] <sup>+</sup>	51	7,4, A	424,3 [M+H] <sup>+</sup>
8	118-120	385 [M+H] <sup>+</sup>	52	8,4, A	539,2 [M+H] <sup>+</sup>
9	158-160	396 [M+H] <sup>+</sup>	53	9,4, C	427,2 [M+H] <sup>+</sup>
10	207-210	412 [M+H] <sup>+</sup>	54	9,3, C	385,1 [M+H] <sup>+</sup>
11	78-80	410 [M+H] <sup>+</sup>	55	7,2, A	457,2 [M+H] <sup>+</sup>
12		378 [M-H] <sup>-</sup>	56	9,1, C	443,2 [M+H] <sup>+</sup>
13		454 [M-H] <sup>-</sup>	57	5,6, A	384,1 [M+H] <sup>+</sup>
14		384 M+	58	7,2, A	499,3 [M+H] <sup>+</sup>
15		400 M+	59	8,8, A	481,3 [M+H] <sup>+</sup>
16		442 [M+Na] <sup>+</sup>	60	5,1, A	467,3 [M+H] <sup>+</sup>
17	58-63	382 [M-H] <sup>-</sup>	61	5,1, A	453,3 [M+H] <sup>+</sup>
18	70-71	399 [M+H] <sup>+</sup>	62	6,1, A	384,1 [M+H] <sup>+</sup>
19	107-108	437 [M+Na] <sup>+</sup>	63	6,7, A	412,2 [M+H] <sup>+</sup>
20		407 M+	64	7,1, A	412,2 [M+H] <sup>+</sup>
21		405 M+	65	7,4, A	394,1 [M+H] <sup>+</sup>
22		439 M+	66	6,6, A	437,3 [M+H] <sup>+</sup>
23		494 [M+H] <sup>+</sup>	67	7,4, A	399 [M+H] <sup>+</sup>
24		355 M+	68	6,8, A	451,3 [M+H] <sup>+</sup>
25	127-130	418 [M-H] <sup>-</sup>	69	7,4, A	451,3 [M+H] <sup>+</sup>
26		369 M+	70	7,6, A	412,3 [M+H] <sup>+</sup>
27	95-100	383 [M-H] <sup>-</sup>	71	8,4, A	413,3 [M+H] <sup>+</sup>
28		335 M+	72	10,0, C	427,3 [M+H] <sup>+</sup>
29		370 M+	73	8,7, C	413,1 [M+H] <sup>+</sup>
30		367 M+	74	8,9, A	451,3 [M+H] <sup>+</sup>
31	106-111	366 M+	75	8,0, C	470,4 [M+H] <sup>+</sup>
32		388 M+	76	10, 3, C	445 [M+H] <sup>+</sup>
33		374 M+	77	6,9, A; 9,4, C	403 [M+H] <sup>+</sup>
34		369 M+	78		450 [M-H]
35		426 M+	79	7,6, A	389 M+
36	92-94	385 M+	80	10, 8, A	373 M+
37	126-130	385 M+	81		369,2 [M+H] <sup>+</sup>
38	136-138	385 M+	82	8,1, A	414,3 [M+H] <sup>+</sup>
39		8 M+	83	9,1, A	384,3 [M+H] <sup>+</sup>

cd. tabeli

1	2	3	4	5	6
40		799 [2M+Na]+	84	7,5, A	412 [M+H]+
41		9 [M+H]+	85	7,7, A	399,3 [M+H]+
42		405 M+	86	7,6, A	414,2 [M+H]+
43		377 M+	87	8,4, C	384,2 [M+H]+
44		361 M+	88	8,0, C	370,3 [M+H]+
45		398 [M+H]+	89	8,7, C	370,4 [M+H]+
46	55-60	389 M+	90	9,8, C	370,3 [M+H]+
47		451,2 [M+Na]+	91	7,1, A	412,2 [M+H]+
			92	6,5, A	370,0 [M+H]+

Prz.	Temperatura topnienia [C°]	masa jonowa (jon)	Prz.	RT* [min]	masa jonowa (jon)
1	2	3	4	5	6
93	9,1, C	370,2 [M+H]+	128	7,4, B	357 [M+H]+
94	7,8, A	386 M+	129	7,8, B	385,4 [M+H]+
95	7,5, A	393 M+	130	7,4, B	371,4 [M+H]+
96	6,7, A; 9,2, C	436 [M+H]+	131	8,4, A	383 [M+H]+
97	9,0, C	437 [M+H]+	132	8,7, A	397 [M+H]+
98	7,1, A	455 [M+H]+	133	9,8, B	368,4 [M+H]+
99	11,9, C	455 [M+H]+	134	8,0, A	382,3 [M+H]+
100	7,2, C	498 [M+H]+	135		371,2 [M+H]+
101	6,7, A	462,2 [M+H]+	136	8,4, C	371,3 [M+H]+
102	6,7, A	462,3 [M+H]+	137	6,7, A	395,2 [M+H]+
103	7,3, A; 10,1, C	435 [M+H]+	138	7,0, A	409,1 [M+H]+
104	6,9, C	435 [M+H]+	139	7,5, A	423,1 [M+H]+
105	6,8, A	413 [M+H]+	140	8,0, A; 10,8, C	383,2 [M+H]+
106	6,3, A	412 [M+H]+	141	7,2, A; 7,8, C,	382,3 [M+H]+
107	6,9, A; 3,4, C	385 [M+H]+	142	7,3, A; 10,0, C	367,2 [M+H]+
108	7,5, A; 6,8, C	427 [M+H]+	143	7,3, A; 10,0, C	367,2 [M+H]+
109	5,5, A	411 M+	144	9,5, C	305,2 [M+H]+
110	9,6, A	354 M+	145	9,2, C	351,3 [M+H]+
111	9,1, B	341 [M+H]+	146	8,7, A	365,4 [M+H]+
112	5,9, B	410,3 [M+H]+	147	9,1, C	305,2 [M+H]+
113	9,5, B	432 M+	148	4,5, C	362,3 [M+H]+
114	9,4, B	403,2 [M+H]+	149	5,9, B	307 [M+H]+

cd. tabeli

1	2	3	4	5	6
115	9,5, B	448,2 [M+H] <sup>+</sup>	150	5,3, A; 5,9, C	373,2 [M+H] <sup>+</sup>
116	7,1, B	446 [M+H] <sup>+</sup>	151	5,8, A; 5,8, C	359,3 [M+H] <sup>+</sup>
117	6,7, B	418 [M+H] <sup>+</sup>	152	6,1, A; 8,0, C	360,3 [M+H] <sup>+</sup>
118	5,7, B	426 [M+H] <sup>+</sup>	153	7,6, A; 8,0, C	407,2 [M+H] <sup>+</sup>
119	9,6, B		154	6,8, A; 7,3 C,	375,2 [M+H] <sup>+</sup>
120	9,3, B	354,3 [M+H] <sup>+</sup>	155	6,3, A; 7,1 C,	482,3 [M+H+H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>
121	9,5, B	427,2 [M+H] <sup>+</sup>	156	7,9, A; 8,7 C,	470,6 [M+H] <sup>+</sup>
122	9,2, B	413,1 [M+H] <sup>+</sup>	157	3,2, A; 3,6 C,	547,3 [M+H+H <sub>2</sub> O+ MeCN] <sup>+</sup>
123	7,2, B	418 [M+H] <sup>+</sup>	158	7,9, A; 8,8 C,	489,3 [M+H+H <sub>2</sub> O+ MeCN] <sup>+</sup>
124	10,6, A	446 [M+H] <sup>+</sup>	159	4,8, A; 5,3 C,	457,4 [M+H] <sup>+</sup>
125	6,1, A	424,2 [M+H] <sup>+</sup>	160	5,4, A; 5,9, C	436,3 [M+H+H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>
126	6,5, A	467 [M+H] <sup>+</sup>	161	5,2, A; 5,8, C	480,2 [M+H+H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>
127	9,7, B	368 [M+H] <sup>+</sup>	162	7,6, A; 7,6, C	405,3 [M+H] <sup>+</sup>
			163	4,6, A; 5,9 C	451,5 [M+H] <sup>+</sup>

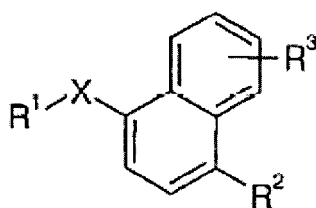
\*HPLC warunki A: Kingsorb 3 mikrony kolumna C<sub>18</sub>, 30 x 4,6 mm, wymywanie gradientem 10 do 100% acetonitrylu w wodzie (+ 0,1% kwas trifluoroctowy) przez 10 minut.

HPLC warunki B: Kingsorb 3,5 mikrona kolumna C<sub>18</sub>, 50 x 4,6 mm, wymywanie gradientem 10 do 100% acetonitrylu w wodzie (+ 0,1% kwas trifluoroctowy) przez 10 minut.

HPLC warunki C: Kingsorb 3 mikrony kolumna C<sub>18</sub>, 30 x 4,6 mm, wymywanie gradientem 10 do 100% acetonitrylu w wodzie (+ 0,1% kwas trifluoroctowy) przez 12 minut.

## Zastrzeżenia patentowe

### 1. Pochodna naftalenu o wzorze I



(I)

w którym

X oznacza -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)-, -P(=O)(OCH<sub>3</sub>)-, -P(=O)(OH)-, -N(H)-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -N(H)C(=O)-N(H)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -N(H)C(=O)-, -C(H)(OH)-, -C(H)=N-, -C(H)=C(H)-, -CH<sub>2</sub>N(H)- lub -C(=NH)-;

R<sup>1</sup> oznacza grupę fenyłową, naftyłową, 1,2,3,4-tetrahydronaftyłową, indolilową, chinolinyłową, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinyłową, izochinolinyłową, benzimidazolilową, 2-okso-1,3-dihydro-benzimidazolilową, benzoksadiazolilową, benzotiadiazolilową, benzotriazolilową i indanyłową, przy czym każda z tych grup jest niepodstawiona lub podstawiona jednym lub większą liczbą podstawników, wybranych niezależnie od siebie spośród następujących grup: hydroksylowej, karboksylowej, aminokarbonylowej, nitrowej, halogenu, grupy cyjanowej, -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH, tetrazolilowej, 1,2,4-triazolilowej, pirazolilowej, imidazolilowej, grupy piperazylinyłowej podstawionej grupą C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową, grupy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilowej,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilolio, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoksylowej niepodstawionej lub podstawionej grupą hydroksylową lub morfolinyową,

oraz grupy -N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>, gdzie R<sup>11</sup> i R<sup>12</sup> są niezależnie od siebie wybrane spośród następujących grup: atomu wodoru, grupy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilowej niepodstawionej lub podstawionej grupą hydroksylową, fenylową, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkilową, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową)<sub>2</sub> lub hydroksy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową,

grupy -C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilowej, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilokarbonylowej i -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilowej,

R<sup>2</sup> oznacza atom wodoru, -OR<sup>4</sup> lub -N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>,

R<sup>4</sup> oznacza grupę C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkenylowej lub C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilowej, przy czym grupa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilowa jest niepodstawiona lub podstawiona grupą hydroksylową, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksyłową, -C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową, morfolinyową, piperidynową, fenylową lub oksadiazolilową, przy czym grupa fenyłowa lub oksadiazolilowa jest niepodstawiona lub podstawiona grupą C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksyłową, nitrową, aminową lub -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową)<sub>2</sub>,

R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> niezależnie od siebie wybrane są spośród następujących grup: atomu wodoru, grupy C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilowej niepodstawionej lub podstawionej grupą morfolinyową,

oraz grupy -C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilowej,

R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru, grupę cyjanową, oksadiazolilową, piperazynylową lub tetrazolilową, przy czym grupa oksadiazolilowa, piperazynylowa lub tetrazolilowa jest niepodstawiona lub podstawiona grupą metylową,

grupę -C(=O)-R<sup>7</sup>, -OR<sup>8</sup> lub -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>,

R<sup>7</sup> oznacza grupę hydroksylową, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksyłową, aminową lub -N(H)-CH<sub>2</sub>-C(=O)-OH,

R<sup>8</sup> oznacza atom wodoru, grupę C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilową niepodstawioną lub podstawioną grupą karbonylową, metoksykarbonylową, -C(=O)-N(H)-N(H)-C(=O)-CH<sub>3</sub> lub oksadiazolilową podstawioną grupą C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową,

grupę -C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilową lub -C(=O)-naftylową, oraz

R<sup>9</sup> i R<sup>10</sup> niezależnie od siebie są wybrane spośród następujących grup: atomu wodoru, grupy C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkilowej i C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenylowej,

przy czym

(a) gdy X oznacza -C(=O)-, i R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> oznaczają atom wodoru lub R<sup>2</sup> oznacza atom wodoru, i R<sup>3</sup> oznacza grupę 4-metoksyłową, R<sup>1</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa 1-naftylowa lub 4-metoksy-1-naftylowa;

(b) gdy X oznacza -C(=O)- lub -CH(OH)-, R<sup>1</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa fenyłowa;

(c) gdy X oznacza -C(O)- lub -C(=NH)- i R<sup>2</sup> lub R<sup>3</sup> oznaczają -N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, R<sup>1</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa dimetyloaminofenyłowa i dietyloaminofenyłowa,

(d) gdy X oznacza -CH=CH- lub -CH=N-, R<sup>2</sup> oznacza podstawnik inny niż wodór;

(e) gdy X oznacza -CH<sub>2</sub>-N(H)-, R<sup>1</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa 2,4-diamino-5-metylopirydo[2,3-d]-pirymidynylowa;

(f) gdy X oznacza -N(H)-C(=O)-, R<sup>2</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa aminowa;

(g) gdy X oznacza -S-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)-, -N(CH<sub>3</sub>)-, -P(=O)(OCH<sub>3</sub>)- lub -C(=O)O-, R<sup>1</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa fenyłowa;

(h) gdy X oznacza -NH-, R<sup>1</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa fenyłowa i 4,6-dimetylopirymidylowa;

(i-1) gdy X oznacza -N(H)-C(=O)-N(H)-, R<sup>2</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa metoksyłowa, i R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru, R<sup>1</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa 4-metoksynaft-1-ylowa;

(i-2) gdy X oznacza -N(H)-C(=O)-N(H)-, R<sup>2</sup> oznacza grupę etoksyłową, i R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru, R<sup>1</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa 4-etoksynaft-1-ylowa;

(j) gdy X oznacza -C(H)=N-, R<sup>2</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa metoksyłowa lub dimetyloaminowa;

(k) gdy X oznacza -P(=O)(OH)-, a R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> oznaczają atomy wodoru, R<sup>1</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa fenyłowa;

(l) gdy X oznacza -CH<sub>2</sub>-N(H)-, a R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> oznaczają atomy wodoru lub R<sup>2</sup> oznacza grupę metoksyłową a R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru, lub R<sup>2</sup> oznacza atom wodoru a R<sup>3</sup> oznacza grupę 2-metoksyłową, R<sup>1</sup> oznacza podstawnik inny niż grupa 2,4-diaminopirydo[2,3-d]pirymid-6-ylowa,

w postaci wolnej zasady wolnej zasady lub w postaci soli addycyjnej z kwasem.

2. Pochodna naftalenu o wzorze I według zastrz. 1, **znamienna tym**, że X oznacza grupę -C(=O)-, R<sup>1</sup> oznacza grupę naftylową, R<sup>2</sup> oznacza grupę -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, zaś R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru.

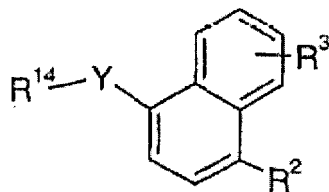
3. Pochodna naftalenu o wzorze 1 według zastrz. 2, **znamienna tym**, że X oznacza grupę  $-C(=O)-$ ,  $R^1$  oznacza grupę 1-naftyłową,  $R^2$  oznacza grupę  $-O-(CH_2)_4CH_3$ , zaś  $R^3$  oznacza atom wodoru.

4. Sposób wytwarzania pochodnej naftalenu o wzorze I określonej w zastrzeżeniu 1, **znamienny tym**, że

(a) związek o wzorze II

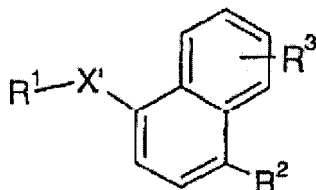


w którym  $R^1$  ma takie znaczenie, jak zdefiniowano w zastrzeżeniu 1 dla wzoru 1 i  $R^{13}$  oznacza  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-I$ ,  $-Cl$ , grupę 1,8-bis(dimetyloamino)naftalenylową,  $-COOH$ ,  $-NH_2$ ,  $-H$ , grupę karbonylową,  $-O$ -trifluorometanosulfonylową, lub  $-C(=O)Cl$ ,  
poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze III



(III)

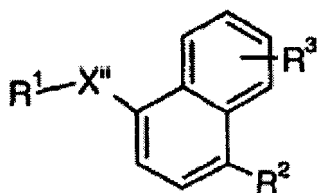
w którym  $R^2$  i  $R^3$  mają takie znaczenie, jak zdefiniowano w zastrzeżeniu 1 dla wzoru I, Y oznacza  $-O-$ ,  $-S(=O)_2-O-$ ,  $-P(=O)(OCH_3)-$ , pojedyncze wiązanie,  $-C(=O)-O-$ ,  $-C(=O)-$  lub  $-O-B(OH)-$  i  $R^{14}$  oznacza atom wodoru,  $-I$  lub  $-Cl$ , otrzymując związek o wzorze Ia



(Ia)

w którym  $R^1$ ,  $R^2$  i  $R^3$  mają takie znaczenie, jak zdefiniowano w zastrzeżeniu 1 dla wzoru I, zaś  $X^1$  oznacza  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-P(=O)(OCH_3)-$ ,  $-N(H)-$ ,  $-S(=O)_2-$  [uzyskany w etapie (a), gdy elementem wiążącym przy  $R^1$  jest N],  $-S(=O)_2-N(H)-$ ,  $-C(=O)-O-$ ,  $-C(H)=N$ ,  $-C(H)(OH)-$ ,  $-N(H)C(=O)-N(H)-$  lub  $-C(=NH)-$ ; lub

(b) związek o wzorze Ia przekształca się w związek o wzorze Ib



(Ib)

w którym  $R^1$ ,  $R^2$  i  $R^3$  mają takie znaczenie, jak zdefiniowano w zastrzeżeniu 1 dla wzoru I, i  $X^11$  oznacza  $S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  [uzyskany w etapie (b), gdy elementem wiążącym przy  $R^1$  jest C],  $-N(CH_3)-$ ,  $-P(=O)(OH)-$ ,  $-CH_2-N(H)-$  lub  $-C(H)=CH-$ , oraz

(c) odzyskuje się tak otrzymany związek o wzorze Ia lub o wzorze Ib w postaci wolnej zasady lub w postaci soli addycyjnej z kwasem.

5. Kompozycja farmaceutyczna zawierająca składnik czynny i co najmniej jeden farmaceutycznie akceptowalny nośnik lub rozcieńczalnik, **znamienna tym**, że jako składnik czynny zawiera pochodną naftalenu o wzorze 1 określoną w zastrzeżeniu 1 w postaci wolnej zasady lub w postaci farmaceutycznie akceptowalnej soli addycyjnej z kwasem.