



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU**<sup>(11)</sup> **2 200 161**<sup>(13)</sup> **C2**

(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 413/12, 417/12, A 61 K 31/4178, A 61 P 3/00// (C 07 D 413/12, 263:00, 239:00), (C 07 D 413/12, 271:00, 239:00), (C 07 D 417/12, 277:00, 239:00)**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 98123195/04, 30.06.1997  
(24) Дата начала действия патента: 30.06.1997  
(30) Приоритет: 31.12.1996 US 08/777,627  
(43) Дата публикации заявки: 10.12.2000  
(46) Дата публикации: 10.03.2003  
(56) Ссылки: US 5478852 A, 26.12.1995. US 5330998 A, 19.07.1994. EP 0605228 B1, 06.07.1997. EP 0645387 A1, 29.03.1995. RU 2049784 C1, 10.12.1995.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 22.12.1998  
(86) Заявка РСТ: US 97/11522 (30.06.1997)  
(87) Публикация РСТ: WO 97/41097 (06.11.1997)  
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", Н.Г. Лебедевой, рег. № 0112

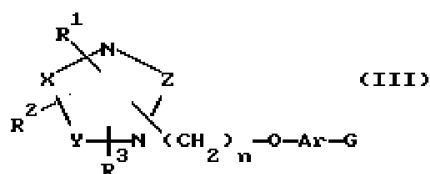
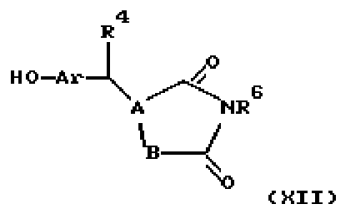
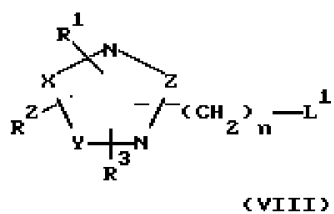
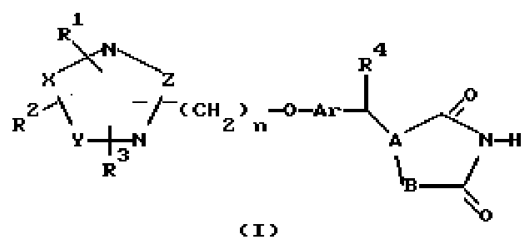
(71) Заявитель:  
ДР. РЕДДИ'З РИСЕРЧ ФАУНДЕЙШН (IN),  
РЕДДИ-КЕМИНОР, ИНК. (US)  
(72) Изобретатель: ЛОРЕЙ Видиа Бхушан (IN),  
ЛОРЕЙ Брадж Бхушан (IN), ПАРАСЕЛЛИ Рао  
Бхеема (IN), ГУРРАМ Ранга Мадхаван  
(IN), РАМАНУДЖАМ Раджагопалан  
(IN), ЧАКРАБАРТИ Ранджан (IN), ПАКАЛА  
Сарма К.С. (IN)  
(73) Патентообладатель:  
ДР. РЕДДИ'З РИСЕРЧ ФАУНДЕЙШН (IN),  
РЕДДИ-КЕМИНОР, ИНК. (US)  
(74) Патентный поверенный:  
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛИДИНДИОНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ), ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ, СПОСОБ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ, СПОСОБ СНИЖЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ И ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(57) Изобретение относится к новому производному азолидиндиона формулы (I), где один из X, Y и Z обозначает C=O или C=S, и один из оставшихся X, Y и Z обозначает группу C=, а другие группу C=C; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются заместителями или по X, Y и Z, или по атому азота и могут быть одинаковыми или различными и обозначать водород, галоген, гидроксигруппу, нитрогруппу, и т.д., группа -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- и может присоединяться через атом азота или X, Y, Z, n равно 1-4, Ar обозначает фенилен или нафтилен, R<sup>4</sup> обозначает водород или образует связь с группой A, A обозначает азот или CR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> обозначает водород, галоген или образует связь с R<sup>4</sup>, B означает O или S, когда A является CR<sup>5</sup>, и B означает O, когда A является N, его таутомерные формы, стереоизомеры, полиморфные формы, фармацевтически приемлемые соли и сольваты. Способ получения соединения

формулы (I) путем взаимодействия соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XII), и т.д. Фармацевтическая композиция, обладающая антидиабетической активностью, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель или сольват. Способ предупреждения или лечения заболеваний, при котором невосприимчивость к инсулину лежит в основе их патофизиологического механизма, включающий введение соединения формулы (I) нуждающемуся в этом пациенту. Способ снижения глюкозы в крови, триглицеридов или свободных жирных кислот в плазме, включающий введение соединения формулы (I) нуждающемуся в этом пациенту. Промежуточное соединение формулы (III), где G обозначает -CHO, -NH<sub>2</sub>, -CH=NOH и т.д., J обозначает гидроксигруппу, галоген, R обозначает водород, низший алкил, один из X, Y и Z обозначает C=O или C=S, и один из оставшихся X, Y и Z обозначает группу C=, а

другие группу C=C; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются заместителями или по X, Y и Z, или по атому азота и могут быть одинаковыми или различными и обозначать водород, галоген, гидроксильную, нитро-, и т.д., или любые два из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, могут образовывать замещенный или незамещенный цикл из 4-7 атомов с одной или более двойными связями, и т.д., группа -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- и может присоединяться через атом азота или X, Y, Z, n равно 1-4, Ar обозначает фенилен или нафтилен, R<sup>4</sup> обозначает водород или образует связь с группой A, A обозначает азот или CR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> обозначает водород, галоген или образует связь с R<sup>4</sup>, B означает O или S, когда A является CR<sup>5</sup>, и B означает O, когда A является N. Технический результат - новые производные азолидиндиона. 13 с. и 11 з.п.ф-лы, 3 табл.





RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 200 161** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 D 413/12, 417/12, A 61 K 31/4178, A 61 P 3/00/(C 07 D 413/12, 263:00, 239:00), (C 07 D 413/12, 271:00, 239:00), (C 07 D 417/12, 277:00, 239:00)**

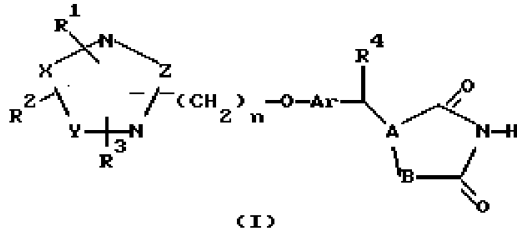
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98123195/04, 30.06.1997  
(24) Effective date for property rights: 30.06.1997  
(30) Priority: 31.12.1996 US 08/777,627  
(43) Application published: 10.12.2000  
(46) Date of publication: 10.03.2003  
(85) Commencement of national phase: 22.12.1998  
(86) PCT application: US 97/11522 (30.06.1997)  
(87) PCT publication: WO 97/41097 (06.11.1997)  
(98) Mail address: 129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", N.G. Lebedevoj, reg. № 0112

(71) Applicant: DR. REDDI'Z RISERCh FAUNDEJShN (IN), REDDI-KEMINOR, INK. (US)  
(72) Inventor: LOREJ Vidia Bkhushan (IN), LOREJ Bradzh Bkhushan (IN), PARASELLI Rao Bkheema (IN), GURRAM Ranga Madkhavan (IN), RAMANUDZhAM Radzhagopalan (IN), ChAKRABARTI Randzhan (IN), PAKALA Sarma K.S. (IN)  
(73) Proprietor: DR. REDDI'Z RISERCh FAUNDEJShN (IN), REDDI-KEMINOR, INK. (US)  
(74) Representative: Lebedeva Natal'ja Georgievna

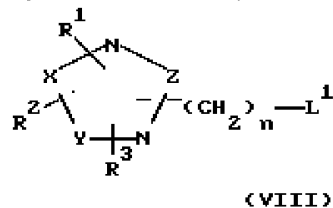
(54) **NOVEL DERIVATIVES OF AZOLIDINEDIONE, METHOD OF THEIR SYNTHESIS (VARIANTS), PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON THEREOF, METHOD OF PROPHYLAXIS OR TREATMENT, METHOD OF GLUCOSE LEVEL DECREASE AND INTERMEDIATE COMPOUND**

(57) Abstract:  
FIELD: organic chemistry, chemical technology, medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel derivatives of azolidinedione of the formula (1)

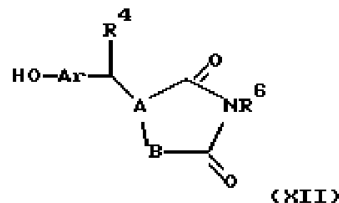


where one of X, Y and Z means c=O or C=S and one of remaining X, Y and Z means group C= and others mean C=C; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> are substituted either by X, Y and Z or by nitrogen atom and they can be similar or different and mean hydrogen, halogen atom, hydroxy-group, nitro-group and others; group -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O can be linked through nitrogen atom or X, Y, Z; n = 1-4; Ar means phenylene or naphthylene; R<sup>4</sup> means hydrogen atom or forms a bond with the group A; A means nitrogen atom or CR<sup>5</sup> where R<sup>5</sup> means hydrogen, halogen atom or forms a bond with R<sup>4</sup>; B means O or S atom when A means CR<sup>5</sup>;

B means O atom when A means N atom; its tautomeric forms, stereoisomers, polymorphic forms, pharmaceutically acceptable salts and solvates. Invention relates also to method of synthesis of compound of the formula (1) by interaction of compound of the formula (VIII) with compound



of the formula (XII) and so on.

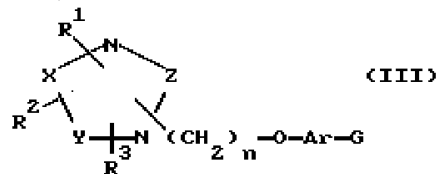


Invention relates also to pharmaceutical composition eliciting antidiabetic activity and containing compound of the formula (1) and pharmaceutically acceptable carrier,

RU 2 200 161 C2

RU 2 200 161 C2

vehicle, filling agent or solvate. Invention relates also to method of prophylaxis or treatment of diseases where insulin non-susceptibility confers the base of pathophysiological mechanism involving administration of compound of the formula (1) in patient needing with its. Invention relates also to method of reduction of blood glucose, plasma triglycerides or free fatty acids involving administration of compound of the formula (1) in patient needing with its. Invention relates to intermediate compound of the formula (III)



G means -CHO, -NH<sub>2</sub>, -CH=NOH and so on; J means hydroxy-group, halogen atom; R means

hydrogen atom, lower alkyl; one of X, Y and Z means C=O or C=S and one of remaining X, Y and Z means group C= and others mean group C=C; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> are substituted by either X, Y and Z or by nitrogen atom and they can be similar or different and mean hydrogen, halogen atom, hydroxy-group, nitro-group and so on; or any two of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> in common with adjacent atoms to which they are bound can form substituted or unsubstituted 4-7-membered cycle with one or more double bonds and so on; group (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- can be linked through nitrogen atom or X, Y, Z; n = 1-4; Ar means phenylene or naphthylene; R<sup>4</sup> means hydrogen atom or forms a bond with group A; A means nitrogen atom or CR<sup>5</sup> where R<sup>5</sup> means hydrogen, nitrogen atom or forms a bond with R<sup>4</sup>; B means O or S atom when A means CR<sup>5</sup>; B means O atom when A means N atom. Invention provides synthesis of novel derivatives of azolidinedione. EFFECT: improved method of synthesis, valuable medicinal properties of compounds. 24 cl, 3 tbl, 43 ex

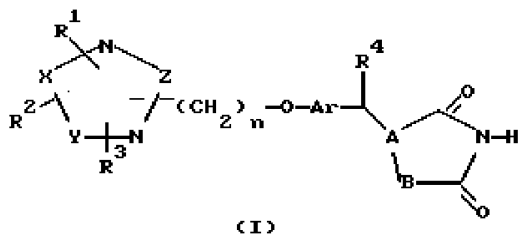
RU 2200161 C2

RU 2200161 C2

Текст описания в факсимильном виде (см. таблицы). ТТ

### Формула изобретения:

1. Соединение общей формулы (I)



(I)

его таутомерные формы, стереоизомеры, полиморфные модификации, его фармацевтически приемлемые соли или фармацевтически приемлемые сольваты, где один из  $X$ ,  $Y$  или  $Z$  обозначает  $C=O$  или  $C=S$ ,

и один из оставшихся  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  обозначает группу  $C=$ , а другие группу  $C=C$ ;  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются заместителями или по  $X$ ,  $Y$  или  $Z$ , или по атому азота, и могут быть одинаковыми или различными и обозначать водород, галоген, гидрокси или нитро или  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил, алкокси, фенил, фенил- $C_{1-6}$ -алкил, ацил, ацилокси, amino,  $C_{1-6}$ ациламино, аминоалкил, арилокси, алкиламино или алкоксиалкил, при условии, что, когда  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  являются заместителями по атому азота, то они не означают водород, галоген, нитро, или любые два из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, могут также образовывать замещенную или незамещенную циклическую структуру, состоящую из 4 до 7 атомов, с одной или более двойными связями, которая может быть карбоциклической и может содержать один или два гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; связывающая группа, представленная  $-(CH_2)_n-O-$ , может присоединяться или через атом азота или через  $X$ ,  $Y$  или  $Z$ , где  $n$  является целым числом в интервале от 1 до 4;  $Ar$  обозначает фенилен или нафтилен необязательно замещенный  $C_{1-3}$ алкоксигруппой;

$R^4$  обозначает водород, или образует связь с соседней группой  $A$ ;  $A$  обозначает атом азота или группу  $CR^5$ , где  $R^5$  обозначает водород, галоген или  $R^5$  образует связь с  $R^4$ ;  $B$  обозначает атом кислорода или атом серы, когда  $A$  является  $CR^5$ ; и  $B$  обозначает атом кислорода, когда  $A$  является атомом азота.

2. Соединение по п. 1, в котором  $X$  является  $C=O$  или  $C=S$ , а  $Y$  и  $Z$  выбраны из  $=C$  и  $C=C$ .

3. Соединение по п. 1, в котором  $Y$  является  $C=O$  или  $C=S$ , а  $X$  и  $Z$  выбраны из  $=C$  и  $C=C$ .

4. Соединение по п. 1, в котором  $Z$  является  $C=O$  или  $C=S$ , а  $X$  и  $Y$  выбраны из  $=C$  и  $C=C$ .

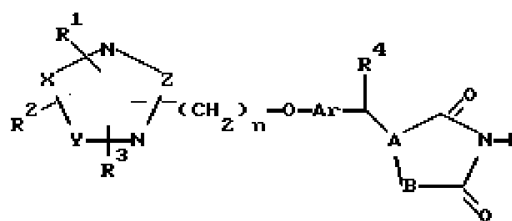
5. Соединение по п. 1, в котором один из  $R^1$ ,  $R^2$  или  $R^3$  является заместителем по атому азота и выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила, фенила, замещенного или незамещенного фенил( $C_{1-6}$ )алкила; amino( $C_{1-6}$ )алкила; и ацильных групп.

6. Соединение по п. 1, в котором циклическая структура, образованная любыми

двумя из  $R^1$ ,  $R^2$  или  $R^3$  вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, является замещенной, и заместители выбраны из группы, содержащей галоген, алкил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, арил, аралкил, гетероциклил, гетероарил, гетероаралкил, гидрокси, ацил, ацилокси, гидроксиалкил, amino, ацил, ацилокси, ациламино, аминоалкил, арилокси, алкоксикарбонил, алкиламино, алкоксиалкил, карбоновой кислоты или ее производных, или сульфокислоты, или ее производных.

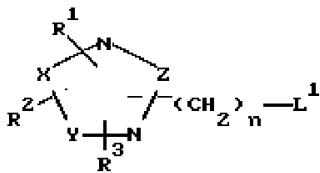
7. Соединение по п. 1, в котором циклическая структура, образованная любыми двумя  $R^1$ ,  $R^2$  или  $R^3$  является фенильным, пиридинным, тиенильным или пирозольным кольцом, необязательно замещенным  $C_{1-6}$ -алкилом, или  $C_{1-6}$ -алкокси группой.

8. Способ получения соединения формулы (I)



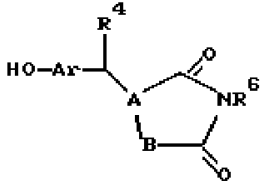
(I)

его таутомерных форм, стереоизомеров, полиморфных форм и их фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов, где один из  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  обозначает  $C=O$  или  $C=S$ , и один из оставшихся  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  обозначают группу  $C=$ , а другие - группу  $C=C$ ;  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются заместителями или по  $X$ ,  $Y$  или  $Z$ , или по атому азота и могут быть одинаковыми или различными, и обозначают водород, галоген, гидрокси или нитро  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ алкил, алкокси, фенил, фенил  $C_{1-6}$ алкил, ацил, ацилокси, amino,  $C_{1-6}$ ациламино, аминоалкил, арилокси, алкиламино, алкоксиалкил, при условии, что, когда  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  являются заместителями по атому азота, они не означают водород, галоген, нитро, или любые два из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, могут также образовывать замещенную или незамещенную циклическую структуру, состоящую из 4 до 7 атомов, с одной или более двойными связями, циклическая структура может быть карбоциклической и может содержать один или два гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; связывающая группа, представленная  $-(CH_2)_n-O-$ , может присоединяться через атом азота или через  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ , где  $n$  является целым числом в интервале от 1 до 4;  $Ar$  обозначает фениленовую или нафтиленовую группу, необязательно замещенную  $C_{1-3}$ -алкоксигруппой;  $R^4$  обозначает водород, или образует связь вместе с соседней группой  $A$ ;  $A$  обозначает атом азота или  $CR^5$ , где  $R^5$  обозначает водород, галоген или  $R^5$  образует связь с  $R^4$ ; а  $B$  обозначает атом кислорода или серы, в том случае, когда  $A$  является  $CR^5$ ; и  $B$  представляет  $O$ , когда  $A$  является азотом, включающий: взаимодействие соединения формулы (VIII)



(VIII)

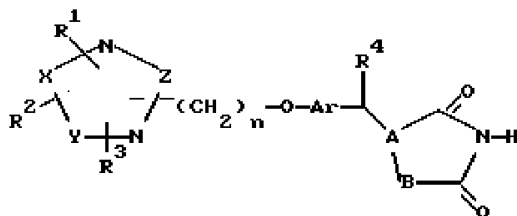
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z и n определены ранее и L<sup>1</sup> является атомом галогена или уходящей группой, с соединением формулы (XII)



(XII)

где R<sup>4</sup>, A, B и Ar определены ранее и R<sup>6</sup> является водородом или азотзащитной группой, которая удаляется общепринятыми способами.

9. Способ получения соединения формулы (I)

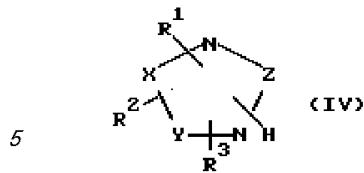


(I)

их таутомерных форм, стереоизомеров, полиморфных форм, фармацевтически приемлемых солей или фармацевтически приемлемых сольватов, где один из X, Y и Z обозначает C=O или C=S, и одна из оставшихся X, Y и Z обозначают группу C=, а другие - группу C=C; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются заместителями или по X, Y или Z, или по атому азота и могут быть одинаковыми или различными, и обозначают водород, галоген, гидрокси или нитрогруппы, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> алкил, алкокси, фенил, фенилC<sub>1-4</sub>алкил, ацил, ацилокси, amino, C<sub>1-6</sub> ациламино, аминоалкил, арилокси, алкиламино, алкоксиалкил, при условии, что когда R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> являются заместителями по атому азота, они не означают водород, галоген, нитро, или любые два из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, образуют замещенную или незамещенную циклическую структуру, состоящую от 4 до 7 атомов, с одной или более двойными связями, циклическая структура может быть карбоциклической или содержать один или два гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; связывающая группа, представленная -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, может присоединяться через атом азота или через X, Y, Z, n является целым числом в интервале от 1 до 4; Ar обозначает фениленовую или нафтиленовую группу, обязательно замещенную C<sub>1-3</sub>алкоксигруппой;

R<sup>4</sup> обозначает водород; A обозначает группу CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> обозначает водород; B обозначает атом кислорода или серы,

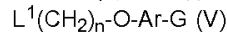
а) взаимодействие соединения формулы (IV)



(IV)

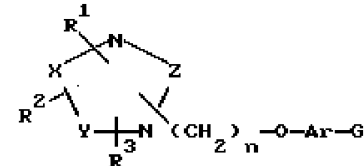
5

где X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> определены ранее, и атом H присоединяется к одному из атомов азота кольца, с соединением формулы (V)



10

где Ar и n, как определено ранее, и L<sup>1</sup> является атомом галогена или уходящей группой, и G является CHO группой, с получением соединения формулы (III)



(III)

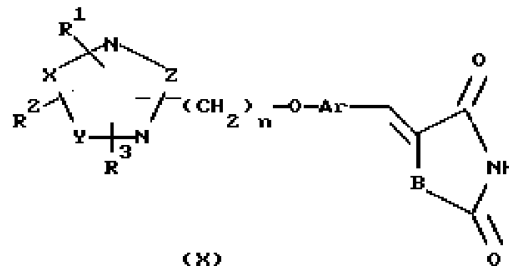
15

где G обозначает -CHO группу, и X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n и Ar, как определено ранее,

б) взаимодействие соединения общей формулы (III), полученного на этапе а), указанном выше, с тиазолидин-2,4-дионом или оксазолидин-2,4-дионом с получением соединения формулы (X)

20

25



(X)

30

35

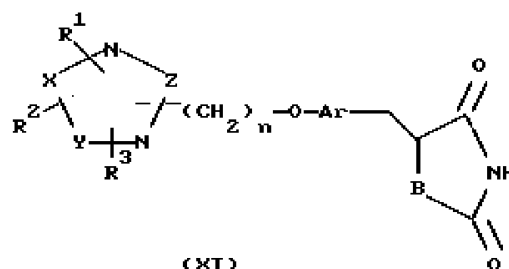
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z, n, Ar, определены ранее, и B обозначает атом серы или кислорода, и удаление воды, образовавшейся в ходе реакции, и

40

с) восстановление соединения формулы (X), полученного на этапе (b), с получением соединения формулы (XI),

45

50



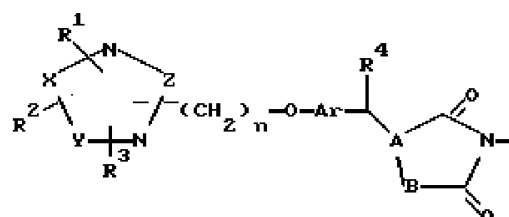
(XI)

в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z, n, Ar определены ранее, и B обозначает атом серы или кислорода.

55

10. Способ получения соединения формулы (I)

60

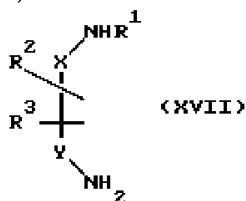


(I)

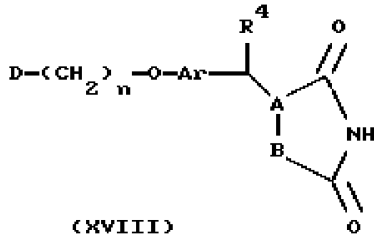
-6-

его таутомерных форм, стереоизомеров, полиморфных форм фармацевтически приемлемых солей или фармацевтически приемлемых сольватов, где один из X, Y и Z обозначает C=O или C=S, и один из оставшихся X, Y и Z обозначают группу C=, другие - группу C=C; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются заместителями или по X, Y или Z, или по атому азота и могут быть одинаковыми или различными, и обозначают водород, галоген, гидроксиль или нитро, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкил, алкокси, фенил, фенилC<sub>1-6</sub>алкил, ацил, ацилокси, amino, C<sub>1-6</sub>ациламино, aminoалкил, арилокси, алкиламино, алкоксиалкил, при условии, когда R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> являются заместителями по атому азота, они не означают водород, галоген, нитро или любые два из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, могут также образовывать замещенную или незамещенную циклическую структуру, состоящую из 4 до 7 атомов, с одной или более двойными связями, циклическая структура может быть карбоциклической или содержать один или два гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; связывающая группа, представленная -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, может присоединяться или через атом азота, или через X, Y или Z, где n является целым числом в интервале от 1 до 4; Ar обозначает фениленовую или нафтиленовую группу, необязательно замещенную C<sub>1-3</sub> алкоксигруппой; R<sup>4</sup> обозначает водород или образует связь с соседней группой A; A обозначает атом азота или группу CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> обозначает водород, галоген или R<sup>5</sup> образует связь с R<sup>4</sup>; B обозначает атом кислорода или серы, в том случае, когда A является CR<sup>5</sup>; и B обозначает атом кислорода, когда A является атомом азота, включающий:

а) взаимодействие соединения формулы (XVII)



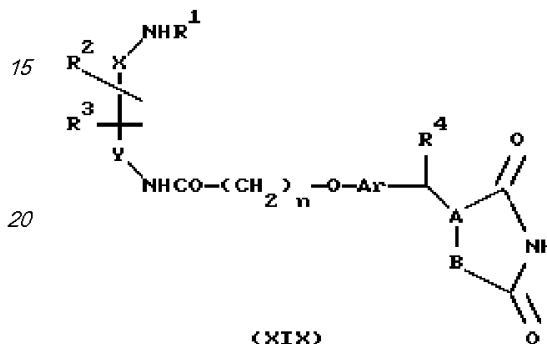
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, определены ранее, X обозначает C=O или C=S и Y обозначает C=C; или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с Y образуют циклическую структуру, как было указано ранее, где X обозначает C=O или C=S, Y обозначает C=C и R<sup>1</sup> был обозначен ранее, с соединением формулы (XVIII),



где Ar, R<sup>4</sup>, A, B и n определены ранее, D

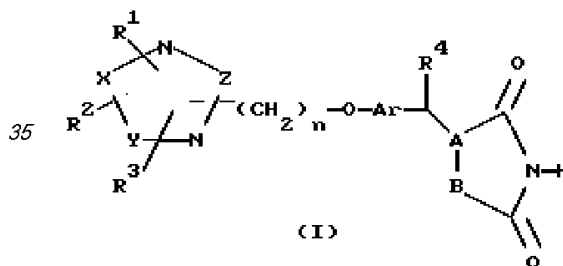
может быть -CN или -C(OR<sup>7</sup>)<sub>3</sub>, где R<sup>7</sup> является (C<sub>1-4</sub>)алкилом, или -C(=O)-R<sup>8</sup>, где R<sup>8</sup> может быть выбран из -OH, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NHR, OR, где R является низшим алкилом; или R<sup>8</sup> может быть O-(C=O)-R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> может быть линейной или разветвленной (C<sub>1-5</sub>)алкильной группой.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что в соединение формулы XVII и формулы XVIII образуют соединение формулы 1 через образование промежуточного соединения формулы (XIX)

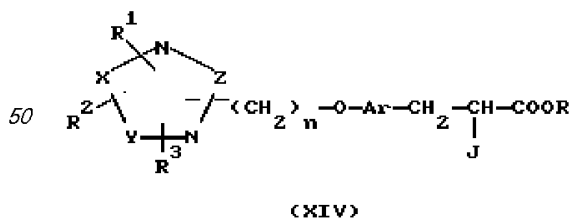


где X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n, Ar, R<sup>4</sup>, A и B определены как в п. 10, где соединение формулы XIX циклизуется с образованием соединения формулы I.

12. Способ получения соединения формулы (I)

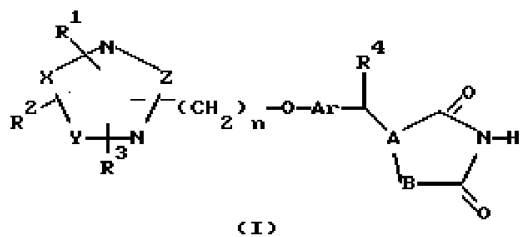


где A обозначает CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> является водородом, и B обозначает атом кислорода или серы, а X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Ar и n определены в любом одном из пп. 1-7, включающий взаимодействие соединения формулы (XIV)



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z, n, Ar определены выше, J является атомом галогена или гидроксигруппой и R является низшим алкилом, с мочевиной, в том случае, когда J является гидроксигруппой, или с тиомочевиной, когда J является атомом галогена, и обработку кислотой.

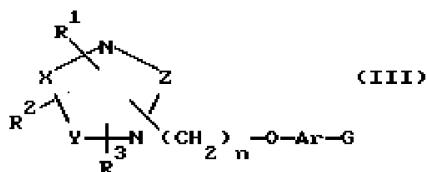
13. Способ получения соединения формулы (I)



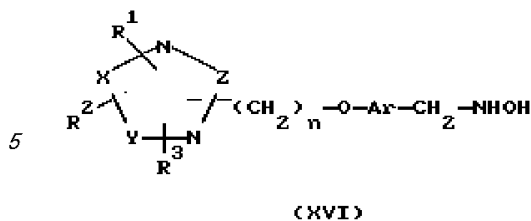
его таутомерные формы, стереоизомеры, полиморфные модификации, его фармацевтически приемлемые соли или фармацевтически приемлемые сольваты, где один из X, Y или Z обозначает C=O или C=S,

и один из оставшихся X, Y и Z обозначает группу C=C, а другие группу C=C; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются заместителями или по X, Y или Z, или по атому азота, и могут быть одинаковыми или различными и обозначать водород, галоген, гидроксильную или нитро или CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкил, алкокси, фенил, фенилC<sub>1-6</sub>алкил, ацил, ацилокси, амино, C<sub>1-6</sub>ациламино, аминоалкил, арилокси, алкиламино или алкоксиалкил, при условии, когда R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> являются заместителями по атому азота, они не могут быть водородом, галогеном, нитро или любыми двумя из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, могут также образовывать замещенную или незамещенную циклическую структуру, состоящую из 4 до 7 атомов, с одной или более двойными связями, циклическая структура может быть карбоциклической или содержать один или два гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; связывающая группа, представленная -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, может присоединяться как через атом азота, так и через X, Y и Z, где n обозначает целое число в интервале от 1 до 4; Ar обозначает фенилен или нафтилен, необязательно замещенный C<sub>1-3</sub>алкоксигруппой; R<sup>4</sup> обозначает атом водорода или образует связь вместе с соседней A; A является азотом или CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> является водородом, галогеном или R<sup>5</sup> образует связь вместе с R<sup>4</sup>; B обозначает кислород, атом серы, когда A является CR<sup>5</sup>; и B обозначает атом кислорода, когда A обозначает азот, включающий:

а) взаимодействие соединения формулы (III)

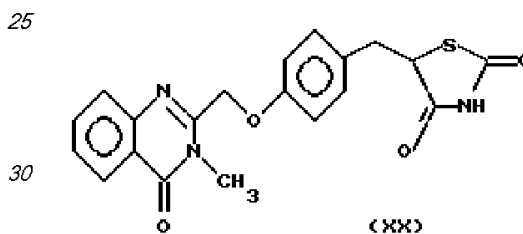


где G обозначает CHO-группу, а другие символы определены ранее, с гидроксидом гидрохлоридом, с последующим восстановлением боргидридом щелочного металла с получением соединения формулы (XVI)

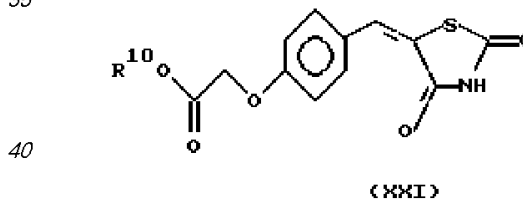


где все символы определены ранее, и б) взаимодействие соединения формулы (XVI) с галогенкарбонил изоцианатом, или алкоксикарбонил изоцианатом, или изоцианатом калия, с последующей обработкой карбонилирующим реагентом с получением соединения общей формулы (I), где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z, n и Ar определены выше, и A обозначает атом азота, а B - атом кислорода.

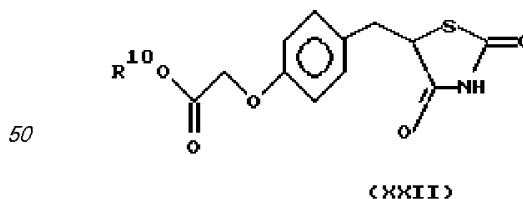
14. Способ получения соединения общей формулы (I), где X обозначает C=O, Y обозначает C=C, Z обозначает =C, n обозначает целое число 1, R<sup>1</sup> обозначает метильную группу, B обозначает атом серы, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с Y образуют фенильное кольцо, предоставленное формулой (XX)



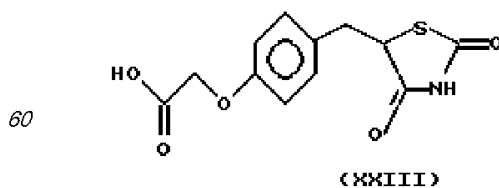
включающий:  
а) восстановление соединения формулы (XXI),



где R<sup>10</sup> является низшим алкилом с использованием общепринятых условий восстановления, с получением соединения формулы (XXII)

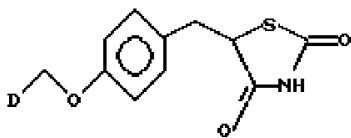


где R<sup>10</sup>, определен выше,  
б) гидролиз соединения формулы (XXII), с использованием общепринятых условий с получением соединения формулы (XXIII),



с) взаимодействие соединения формулы (XXIII) с галоидангидридом или галогенирующим реагентом с получением соединения формулы (XXIV)

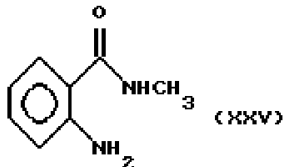




(XXIV)

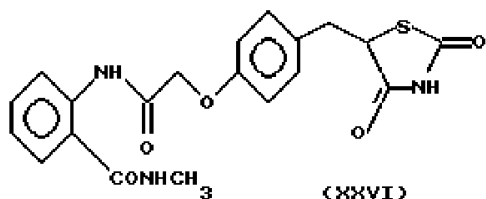
где D обозначает COCl, COBr или -C(=O)-O-(C=O)-R<sup>9</sup>, где R<sup>9</sup> обозначает метил или трет-бутил,

d) взаимодействие соединения формулы (XXIV) с соединением формулы (XXV)



(XXV)

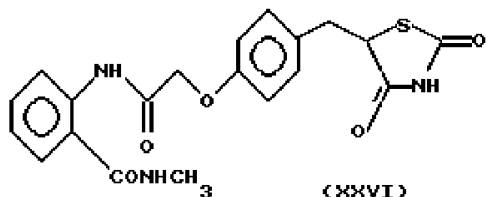
с получением соединения формулы (XX), определенного выше, через образование промежуточного соединения формулы (XXVI)



(XXVI)

е) и необязательно превращение соединения формулы (XX) в его фармацевтически приемлемые соли, полиморфные модификации, сольваты.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что соединение формулы (XXVI)



(XXVI)

циклизуется с образованием соединения формулы (XX).

16. Соединение, которое выбрано из группы, включающей следующие соединения:

5-[4-[2-[2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-фенил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли, и полиморфные модификации,

5-[4-[3-этил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил] этокси] фенилметил]

тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[6,7-диметокси-2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] оксазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] оксазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] оксазолидин-2,4-дион и его соли,

2-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] -1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион и его соли,

2-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] -1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион и его соли,

2-[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] -1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион и его соли,

5-[4-[2-[2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-фенил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[3-этил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] -3-метоксифенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион, натриевая соль и ее полиморфные модификации,

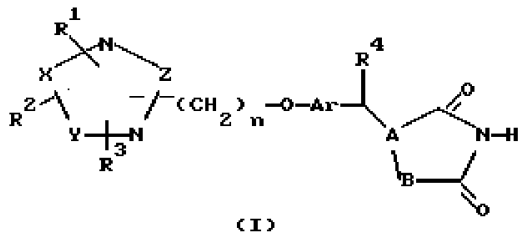
5-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион, натриевая соль,

5-[4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион, натриевая соль,

5-[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион, калиевая соль,

5-[4-[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион, натриевая соль.

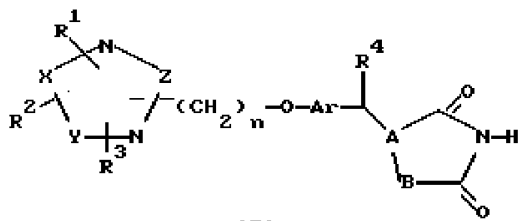
17. Фармацевтическая композиция, обладающая антидиабетической активностью, включающая активное соединение, фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель или сольват, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного соединения соединение формулы I



(I)

как определено в любом из пунктов 1-5 или 14.

18. Фармацевтическая композиция, обладающая антидиабетической активностью, включающая активное соединение, фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, наполнитель или сольват, отличающаяся тем, что она содержит в качестве активного соединения соединение формулы I



(I)

как определено в любом из пп. 1-7 или 16.

19. Фармацевтическая композиция по п. 17 или 18 в форме таблеток, капсул, порошка, сиропа, раствора или суспензии.

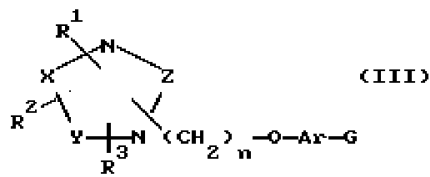
20. Способ предупреждения или лечения заболеваний, при которых невосприимчивость к инсулину лежит в основе их патофизиологического механизма, включающий введение соединения формулы (I) по пп. 1-7 или 16, а также фармацевтически приемлемых носителя, разбавителя или наполнителя нуждающемуся в этом пациенту.

21. Способ по п. 20, в котором заболеванием является диабет II типа, нарушенная глюкозотолерантность, дислипидемия, гипертония, коронарные заболевания, сердечно-сосудистое нарушение, атеросклероз, невосприимчивость к инсулину, связанная с ожирением и псориазом, осложнение при диабете, синдром поликистоза яичников (СПКЯ), почечное заболевание, диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротический синдром, гипертонический нефросклероз, поздняя стадия почечных заболеваний, микроальбуминурия, алиментарное нарушение.

22. Способ снижения глюкозы в крови, триглицеридов или свободных жирных кислот в плазме, включающий введение пациенту,

нуждающемуся в этом, соединения формулы I по любому из пп. 1-7 или 16 и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или сольвата.

23. Промежуточное соединение формулы (III)



(III)

где G обозначает -CHO, -NH<sub>2</sub>, -CH=NOH, -CH<sub>2</sub>NHOH, -CH<sub>2</sub>N(OH)CONH<sub>2</sub>, или CH<sub>2</sub>CH(J)-COOR, J обозначает

гидрокси-группу, атом галогена, R обозначает водород или низший алкил; один из X, Y и Z обозначает C=O или C=S, и один из оставшихся X, Y и Z обозначают группы C=, а

другие C=C; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются заместителями или по X, Y или Z, или по атому азота и могут быть одинаковыми или различными, и обозначают водород, галоген, гидрокси или нитрогруппы, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>алкил,

алкокси, фенил, фенилC<sub>1-6</sub> алкил, ацил, ацилокси, аминамо, C<sub>1-6</sub>ациламино, аминоксиль, арилокси, алкиламино, алкоксиалкил, при

условии, когда R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> являются заместителями по атому азота, они не могут быть водородом, галогеном, нитро группами;

или любые два из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, могут также образовывать

замещенную или незамещенную циклическую структуру, содержащую от 4 до 7 атомов, с одной или более двойными связями, которая

может быть карбоциклической или содержать один или два гетероатомов, выбранных из

кислорода, азота и серы; связывающая группа, представленная -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, может

присоединяться как через атом азота, так и через X, Y и Z, где n является целым числом в интервале от 1 до 4; Ar обозначает фенилен

или нафтилен, необязательно замещенный C<sub>1-3</sub>алкоксигруппой;

R<sup>4</sup> является водородом или образует связь вместе с соседней группой A; A является азотом или группой CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> является

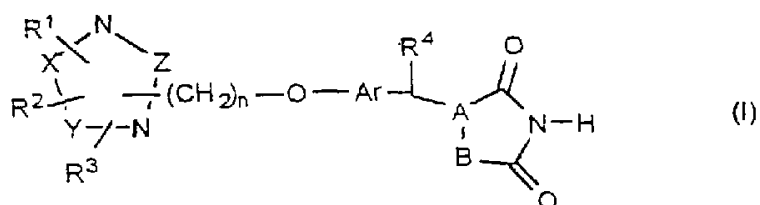
водородом, галогеном или R<sup>5</sup> образует связь вместе с R<sup>4</sup>; B является кислородом или серой, когда A является CR<sup>5</sup> и B является

кислородом, когда A является азотом.

24. Способ по любому одному из пп. 8-14, отличающийся тем, что он дополнительно включает превращение соединения формулы I в его фармацевтически приемлемые соли, полиморфные формы или сольваты.

## ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым антидиабетическим соединениям, их таутомерным формам, их производным, их стереоизомерам, их полиморфным модификациям, их фармацевтически приемлемым солям, их фармацевтически приемлемым сольватам и фармацевтически приемлемым композициям, содержащим эти соединения. В особенности, настоящее изобретение относится к новым производным азолидиндиона общей формулы (I), и его фармацевтически приемлемым солям, фармацевтически приемлемым сольватам, а также композициям, содержащими эти соединения.



Настоящее изобретение также относится к способу получения новых производных азолидиндиона, о которых упоминалось выше, их таутомерных форм, их стереоизомеров, их полиморфных модификаций, их фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов, новых промежуточных соединений и фармацевтических композиций, содержащих эти соединения.

Производные азолидиндиона общей формулы (I), указанные выше в настоящем изобретении пригодны для лечения и/или профилактики болезней или состояний, в основе патофизиологического механизма которых лежит инсулинорезистентность. Примерами таких болезней и состояний являются диабет II типа, снижение глюкозотолерантности, нарушение уровня липидов в крови, гипертония, коронарная болезнь и другие сердечно-сосудистые нарушения, включающие атеросклероз. Производные азолидиндиона формулы (I) пригодны для лечения инсулинорезистентности, связанной с ожирением и псориазом. Производные азолидиндиона формулы I могут быть использованы также для лечения осложнений при диабете, а также для лечения и/или профилактики других заболеваний и состояний, таких как синдрома поликистоза яичников (СПКЯ), некоторых почечных заболеваниях, включая диабетическую болезнь почек (экссудативный нефрит), гломерулонефрит, склероз почечных клубочков, комплекс симптомов при нефрозе, гипертензивный нефросклероз, позднюю стадию почечных болезней и микроальбуминурию, а также и некоторых алиментарных нарушений, в качестве ингибиторов альдозоредуктазы, и для улучшения познавательных функций при слабоумии.

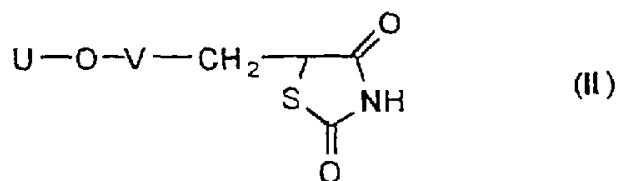
Инсулинорезистентность - это сниженная способность инсулина вызывать свое биологическое действие в широком диапазоне концентраций. При инсулинорезистентности, организм скрывает ненормально высокие количества инсулина для компенсации этого дефекта, при котором концентрация глюкозы в плазме неизбежно повышается, что приводит к развитию диабета. Среди развитых стран, сахарный диабет является общей проблемой и связан с разными нарушениями, включая ожирение, гипертонию, гиперлипи-

демию (J.Clin.Invest., (1985) 75:809-817; N.Engl.J.Med.; (1987) 317:350-357; J.Clin.Endocrinol.Metab., (1988) 66:580-583; J.Clin.Invest., (1975) 68:957-969), а также другие почечные осложнения (смотри заявка на патент WO 95/21608). В настоящее время все больше признают, что инсулинорезистентность и связанная с ней гиперинсулинемия способствуют развитию ожирения, гипертонии, атеросклероза и сахарного диабета II типа. Связь инсулинорезистентности с ожирением, гипертонией и ангиной, была описана как синдром, при котором инсулинорезистентность является главным патогенным X-сцепленным Синдромом. Кроме того, при синдроме множественных кист яичников (Заявка на патент WO 95/07697), псориазе (Заявка на патент WO 95/35108), слабоумии (Behavioral Brain Research (1996) 75:1-11) и так далее, инсулинорезистентность также может быть главным патогенным признаком.

Ряд нарушений на молекулярном уровне связано с инсулинорезистентностью. Такие нарушения включают пониженную экспрессию рецепторов инсулина на плазматической мембране клеток, отвечающих на действие инсулина, и изменение путей передачи сигнала, которые активируются после связывания инсулина со своими рецепторами, включая транспорт глюкозы и синтез гликогена.

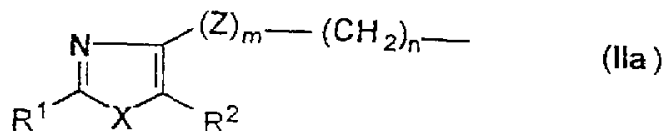
Поскольку, как полагают, нарушение действия инсулина является более важным показателем, по сравнению со снижением секреции инсулина, в развитии сахарного неинсулинзависимого диабета и других связанных с этим осложнений, то возникают сомнения в пригодности антидиабетического лечения, которое основано исключительно на стимулировании высвобождения инсу-

лина. В настоящее время Такеда разработал новый класс соединений, которые являются производными 5-(4-алкоксибензил)-2,4-тиазолидиндионов формулы (II) (Ссылка Chem.Pharm.Bull. 1982, 30, 3580-3600). В формуле (II), V обозначает замещенную или незамещенную двухвалентную ароматическую группу, и U обозначает различные группы, о которых сообщалось в разных патентных документах.

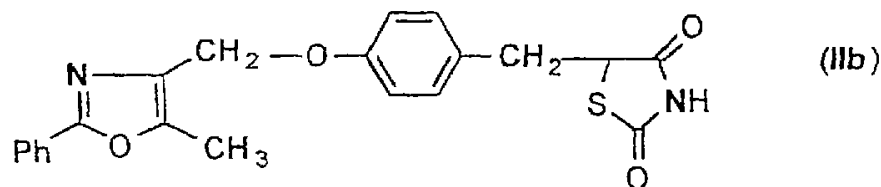


В качестве примера, U обозначает следующие группы:

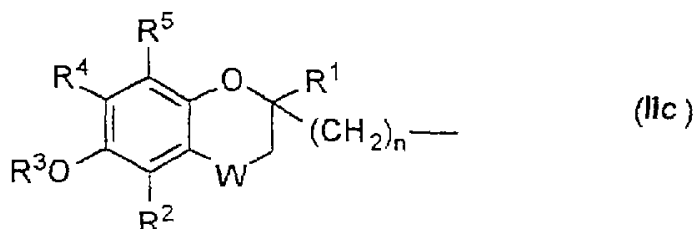
(i) группа формулы (IIa), где R<sup>1</sup> является водородом или углеводородным, или гетероциклическим остатком, каждый из которых может быть замещен, R<sup>2</sup> является водородом или низшим алкилом, который может быть замещен гидроксигруппой, X является атомом кислорода или серы, Z - гидроксильный метил или карбонил, m равно 0 или 1, n равно целому числу 1-3. Эти соединения были раскрыты в Европейской Патентной заявке 0 177 353.



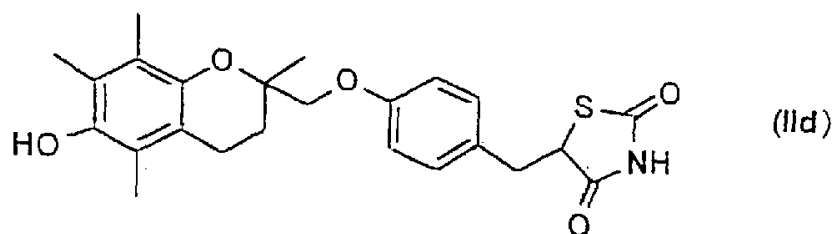
Пример таких соединений показан в формуле (IIb)



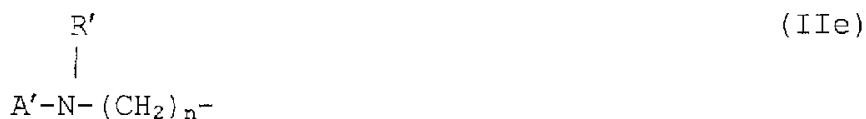
(ii) группа формулы (Iic), в которой  $R^1$  и  $R^2$  являются одинаковыми или различными и каждый обозначает водород H, или  $C_1-C_5$  алкил,  $R^3$  обозначает водород, ацильную группу,  $(C_1-C_6)$  алкоксикарбонильную группу или аралкилоксикарбонильную группу,  $R^4-R^5$  являются одинаковыми или различными и каждая обозначает водород,  $C_1-C_5$  алкил или  $C_1-C_5$  алкокси группу, или  $R^4$ ,  $R^5$  вместе обозначают  $C_1-C_4$  алкендиокси группу, n равно 1, 2 или 3, W обозначает  $CH_2$ , CO,  $CHOR^6$  группу, в которой  $R^6$  обозначает любое одно из значений или групп, определенных для  $R^3$ , и может быть одинаковой или отличной от  $R^3$ . Эти соединения были раскрыты в Европейской Патентной Заявке 0 139 421.



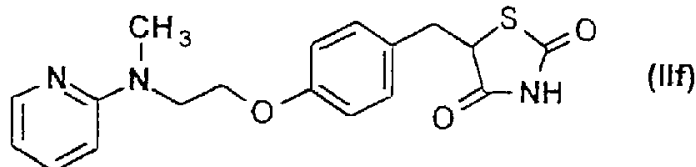
Примером таких соединений является (IId)



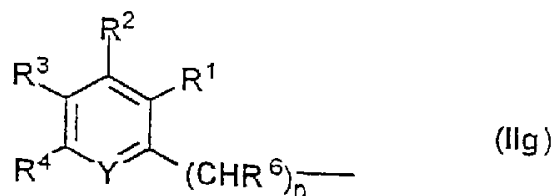
(iii) Группа формулы (IIe), где A<sup>1</sup> обозначает замещенную или незамещенную ароматическую гетероциклическую группу, R<sub>1</sub> обозначает атом водорода, алкильную группу, ацильную группу, аралкильную группу, в которой арильная часть может быть замещенной или незамещенной, или быть замещенной или незамещенной арильной группой, n равно целому числу в диапазоне от 2 до 6. Эти соединения раскрыты в Европейском Патенте № 0 306 228.



Пример этого соединения показан в формуле (IIf)

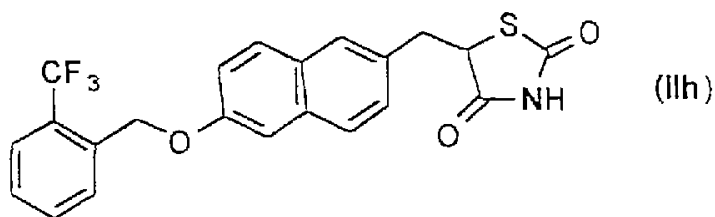


(iv) Группа формулы (IIg), где Y обозначает N или CR<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> обозначает водород, галоген, алкил и подобные и R<sup>6</sup> обозначает водород, алкил, арил и подобные, n равно целому числу от 0 до 3. Эти соединения раскрыты в Европейской патентной заявке 0 604 983.

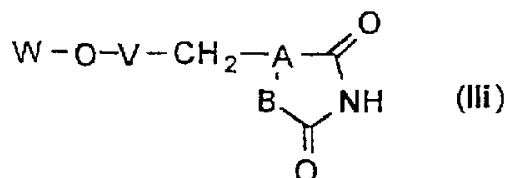




Пример такого соединения показан в формуле (IIh)



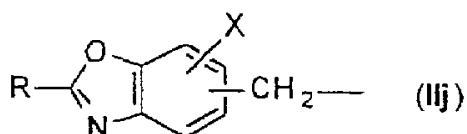
Еще одним классом антигипергликемических соединений являются 5-замещенные оксазолидин-2,4-дионы и 2-замещенные-1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дионы, которые можно представить в виде формулы (III),



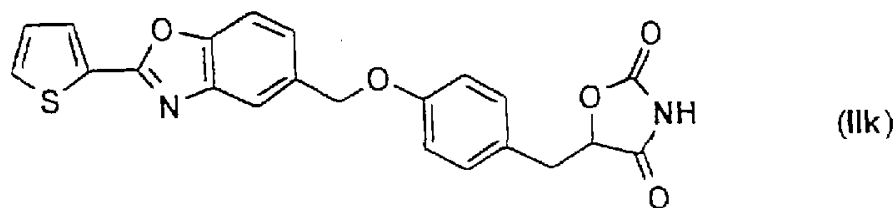
в которой V обозначает замещенную или незамещенную двухвалентную арильную или гетероарильную группу, W обозначает различные группы, о которых сообщалось в различных патентных документах, А обозначает атом азота или СН группу и В - атом кислорода. В качестве примера, W может представлять собой следующие группы:

V) группу формулы (IIj), где R является (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильными группами, циклоалкильной группой; фурилом, тиенилом, замещенной или незамещенной фенильной группой, X является водородом, метилом, метокси группой, хлором или фтором.

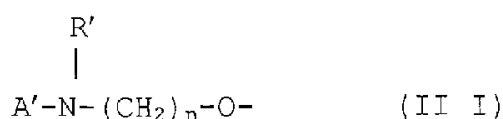
Эти соединения раскрыты в Патенте США № 5 037 842.



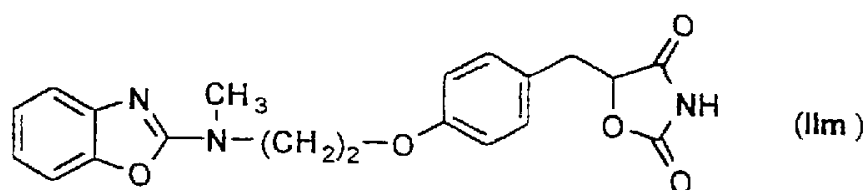
Пример таких соединений показан в формуле (IIk).



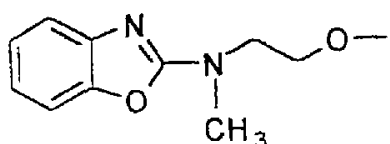
(vi) Группа формулы (III), в которой  $A^1$  обозначает замещенную или незамещенную ароматическую гетероциклическую группу;  $R^1$  обозначает атом водорода, алкильную группу, ацильную группу, аралкильную группу, в которой арильная часть может быть замещена или незамещена, или быть замещенной или незамещенной арильной группой,  $n$  равно целому числу в диапазоне от 2 до 6. Эти соединения раскрыты в Заявке на патент W0 92/02520.



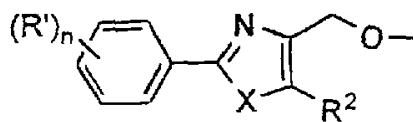
Пример таких соединений показан в формуле (IIl).



(vii) Группа формулы (IIIn) и (IIIo), в которых  $R^1$  представляет собой водород,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_1-C_8)$ алкокси, трифторалкокси, галоген или трифторметил,  $R^2$  является водородом или метилом и  $X$  является кислородом или серой. Эти соединения были описаны в Патенте № 5 480 486.

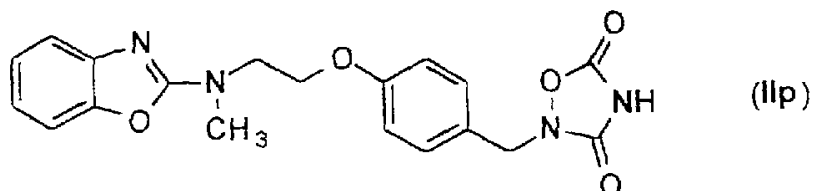


(IIn)



(IIo)

Пример этих соединений показан в формуле (IIp)



(IIp)

Некоторые из вышеназванных до сих пор известных антидиабетических соединений, по-видимому, обладают угнетающим действием на функцию костного мозга, токсическим воздействием на печень и сердце, и умеренной эффективностью и, следовательно, их регулярное использование для лечения и контроля диабета становится узким и ограниченным.

Задачей настоящего изобретения является создание новых соединений для лечения диабета II типа (неинсулинзависимого сахарного диабета (НИЗСД)), которые могут быть более эффективными при относительно более низких дозах, и имеющих большую эффективность при более низкой токсичности, т.е. получение объединенного эффекта безопасности и лучшей эффективности. Поставленная задача решается новыми производными азолидиндиона общей формулы (I), которая определена выше. Основной задачей настоящего изобретения является поэтому создание новых производных азолидиндиона, их таутомерных форм, стереоизомеров, полиморфных модификаций, их фармацевтически приемлемых солей,

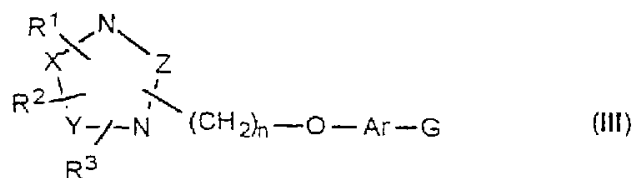
фармацевтически приемлемых сольватов и фармацевтических композиций, содержащих эти соединения, или смесь этих соединений.

Другой задачей настоящего изобретения является создание новых производных азолидиндиона, их таутомерных форм, стереоизомеров, полиморфных модификаций, их фармацевтически приемлемых солей, их фармацевтически приемлемых сольватов и фармацевтических композиций, содержащих эти соединения или их смесь, обладающих повышенной активностью, не обладающих токсическим действием или со сниженным токсическим действием.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание способа получения новых азолидиндионов формулы (I), которая указана выше, их таутомерных форм, стереоизомеров, полиморфных модификаций, их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемых сольватов.

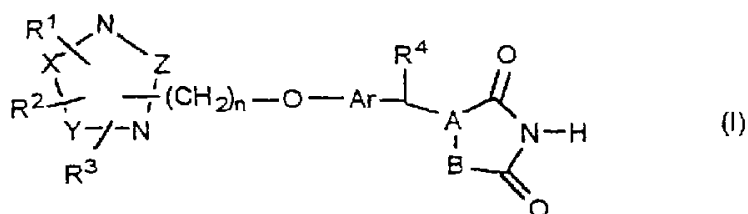
Еще одной задачей настоящего изобретения является создание фармацевтических композиций, содержащих соединения общей формулы (I), их таутомеры, стереоизомеры, полиморфные модификации, их соли, сольваты или их смеси в сочетании с соответствующими носителями, растворителями, разбавителями и другими средствами, обычно применяемыми при приготовлении таких композиций.

Другой задачей настоящего изобретения является способ получения нового промежуточного соединения формулы (III),



в которой G обозначает  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{NHOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})\text{CONH}_2$  или  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{J})-\text{COOR}$ , где J обозначает гидроксигруппу, атом галогена, такой как хлор, бром или иод; и R обозначает H или низший алкил, такой как метил, этил или пропил. X, Y, Z,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , n и Ar имеют такое же значение, как в формуле (I).

Производные азолидиндиона настоящего изобретения имеют общую формулу (I)



В вышеприведенной формуле (I), один из X, Y или Z обозначает  $\text{C}=\text{O}$  или  $\text{C}=\text{S}$ , и оставшиеся X, Y и Z представлены группой  $\text{C}=\text{C}$  или  $\text{C}=\text{C}$ ;  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  являются заместителями X, Y или Z или атома азота.  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  могут быть одинаковыми или различными и обозначают водород, галоген, гидроксигруппу или нитрогруппу или возможно замещенные группы, выбранные из алкил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, арил, аралкил, гетероциклил, гетероарил, гетероаралкил, ацил, ацилокси, гидроксипалкил, амина, ациламино, ариламино, аминалкил, арилокси, алкоксикарбонил, алкиламино, алкоксиалкил, алкилтио, тиаалкил групп, карбоновой кислоты или ее производных, или сульфокислоты или ее производных, при условии, что, когда  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  являются заместителями по атому азота, они не могут быть представлены водородом, галогеном, нитрогруппой, группами карбоновой или

сульфо кислоты; или любые два из  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, могут также образовывать замещенную или незамещенную циклическую структуру, образованную от 4 до 7 атомами с одной или более двойными связями, циклическая структура может быть карбоциклической или может содержать один или более гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы. Когда группы, представляющие  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  замещены, заместители выбирают из тех же групп, которые могут представлять  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$ , такие как гидроксигруппы, галоген или нитро группы или возможно замещенных групп, выбранных из алкил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, арил, аралкил, гетероциклил, гетероарил, гетероаралкил, ацил, ацилокси, гидроксипалкил, амина, ациламино, ариламино, аминалкил, арилокси, алкоксикарбонил, алкиламино, алкоксиалкил, алкилтио, тиоалкил групп, карбоновой кислоты или ее производных, или сульфокислоты или ее производных. Связывающая группа, представленная  $-(CH_2)_n-O-$  в формуле (I) может присоединяться или через атом азота или через X, Y или Z, где n равно целому числу от 1 до 4. Ar обозначает *необязательно* замещенную двухвалентную ароматическую или гетероциклическую группу,  $R^4$  обозначает атом водорода, галоген или низший алкил, или образует связь с соседней группой A. A обозначает атом азота или группу  $CR^5$ , где  $R^5$  обозначает водород, галоген или низший алкил, такой как метил, этил, пропил и им подобные, или  $R^5$  образует связь с  $R^4$ ; B обозначает атом кислорода или атом серы, когда A является  $CR^5$ ; и B обозначает атом кислорода, когда A является атомом азота.

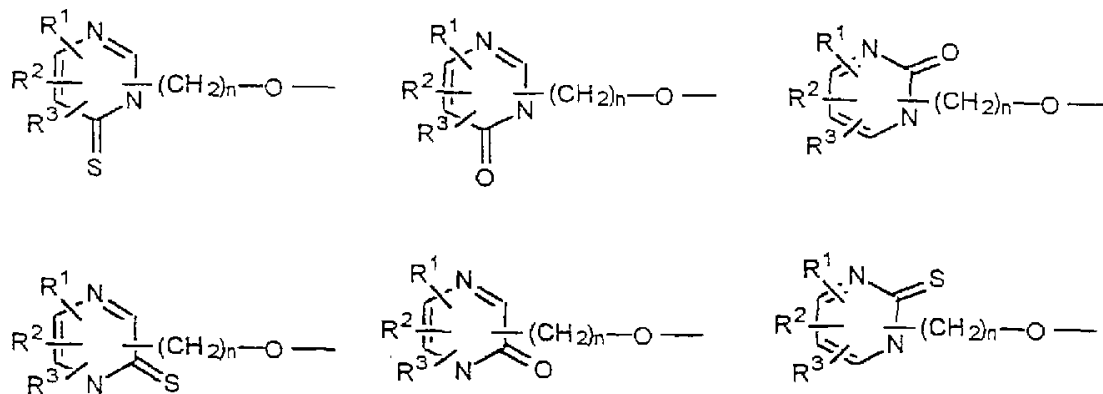
Подходящие сочетания X, Y и Z, которые образуют структуру кольца, содержащую X, Y и Z в формуле (I), представлены в следующей таблице:

Таблица 1

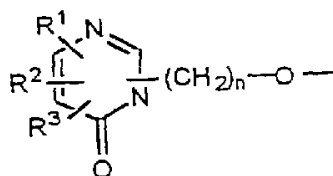
№№	X	Y	Z
1	C=O или C=S	=C	C=C
2	C=O или C=S	C=C	=C
3	=C	C=O или C=S	C=C
4	=C	C=C	C=O или C=S
5	C=C	C=O или C=S	=C
6	C=C	=C	C=O или C=S

Предпочтительно, чтобы, по крайней мере один из X, Y или Z был C=C.

Предпочтительно, чтобы один из X, Y или Z был C=O. Подходящие кольцевые структуры, содержащие X, Y или Z включают



Предпочтительной кольцевой структурой является:



Когда  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  группы присоединены к X, Y и Z, предпочтительно, чтобы  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  были выбраны из атома водорода, атомов галогена, таких как фтор, хлор, бром или иод; гидроксид, нитро, замещенных или незамещенных алкильных групп ( $C_1$ - $C_{12}$ ), в особенности, линейных или разветвленных ( $C_1$ - $C_6$ ) алкильных групп, таких как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил и им подобных; циклоалкильной группы, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и им подобных; циклоалкилокси группы, такой как циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси и им подобных; арильной группы, такой как фенил или нафтил, арильная группа может быть замещенной; аралкильной группы такой как бензил или фенетил, аралкильная группа может быть замещенной; гетероарильной группы такой как пиридил, тиенил, фурил, пирролил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, тетразолил, бензопиранил, бензофуранил и им подобных, гетероарильная группа может быть замещенной; гетероциклических групп таких как азиридилил, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил и им подобных, гетероциклическая группа может быть замещенной; арилокси группы такой как фенокси, нафтилокси, арилокси группа может быть замещенной; алкоксикарбонильной группы такой как метоксикарбонил или этоксикарбонил; арилоксикарбонильной группы, такой как возможно замещенный феноксикарбо-



нил; ариламино группы такой как  $\text{HNC}_6\text{H}_5$ ; аминогруппы; ами-  
но ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкила; гидроксигруппы ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкила; ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкокси; тио ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкила; ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкилтио; ацильных групп таких как ацетил, пропионил, или бензоил, ацильная группа может быть замещенной; ациламино групп, таких как  $\text{NHCOCH}_3$ ,  $\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{NHCO}_2\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{NHCO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , аралкоксикарбониламино группы такой как  $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , алкоксикарбониламино группы такой как  $\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{NHCOOCH}_3$  и им подобных; карбоновой кислоты и ее производных, таких как амиды, типа  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHMe}$ ,  $\text{CONMe}_2$ ,  $\text{CONH}_2\text{Et}$ ,  $\text{CONEt}_2$ ,  $\text{CONHPh}$  и им подобных, производные карбоновой кислоты могут быть замещенными; ацилокси группы, такой как  $\text{OCOMe}$ ,  $\text{OCOEt}$ ,  $\text{OCOPh}$  и им подобных, которые возможно замещены; сульфокислоты или ее производных таких как  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHMe}$ ,  $\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHCF}_3$  и им подобных; производные сульфокислоты могут быть замещенными.

Все предпочтительные группы, которыми представлены  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  могут быть замещенными и незамещенными.

Когда  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  или  $\text{R}^3$  присоединяются к атому азота, предпочтительно, чтобы  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  были выбраны из ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) алкильной группы, особенно линейной или разветвленной ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкильной группы, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил групп и им подобных; циклоалкильной группы такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и им подобных; арильной группы, такой как фенил или нафтил; аралкильной группы, такой как бензил или фенетил; гетероарильной группы, такой как пиридил, тиенил, фурил, пирролил, оксазол, тиазол, оксадиазол, тетразол и им подобных; гетероциклических групп, таких как азиридирил, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил и им подобных; ал-

коксикарбонильной группы, таких как метоксикарбонил или этоксикарбонил; арилоксикарбонильной группы, такой как феноксикарбонил; амино ( $C_1-C_6$ ) алкил; гидроксид ( $C_1-C_6$ ) алкил; тио ( $C_1-C_6$ ) алкил; или ацильной группы, такой как ацетил, пропионил, бензоил и им подобных.

Все предпочтительные группы, которые могут представлять  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  могут быть замещенными и незамещенными.

Когда группы, обозначенные как  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются замещенными, заместители выбирают из той же самой группы, которую представляют  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  и могут быть выбраны из галогена, гидроксид, нитро или возможно замещенных групп, которые выбирают из алкил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, арил, аралкил, гетероцикл, гетероарил, гетероаралкил, ацил, ацилокси, гидроксидалкил, амино, ациламино, ариламино, аминоалкил, арил-окси, алкоксикарбонил, алкиламино, алкоксиалкил, алкилтио, тиоалкил групп, карбоновой кислоты и ее производных или сульфокислоты и ее производных.

Подходящая кольцевая структура, образованная любыми двумя  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, включает замещенную или незамещенную 4-7-членную циклическую структуру, которая может содержать одну или более двойных связей, циклическая структура может быть карбоциклической или возможно содержать один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

Примерами циклических структур являются фенил, нафтил, тиенил, фурил, пирролил, оксазолил, оксадиазолил, тиазолил, имидазолил, азадиабутенил, изоксазолил, азепинил, пиридил, пиридазил, пиримидинил, дигидрофурил, дигидротиенил, тетра-

гидропиридил, тетрагидрофенил, тетрагидронафтил, и им подобные. Заместители в циклической структуре могут быть выбраны из той же группы, к которым относятся  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$ . Примерами возможных заместителей являются галоген, алкил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, арил, аралкил, гетероциклил, гетероарил, гетероаралкил, гидроксигруппа, ацил, ацилокси, гидроксигруппа, амино, ациламино, ариламино, аминоалкил, арилокси, алкоксикарбонил, алкиламино, алкоксиалкил группы, карбоновая кислота или ее производные, или сульфокислота или ее производные.

Наиболее предпочтительно, чтобы  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  группы были представлены водородом; атомами галогенов, таких как фтор, хлор, бром или иод; алкильной группой, такой как метил, этил, н-пропил, или н-бутил; циклоалкильной группой, такой как циклопропил; арильной группой, такой как фенил; или аралкильной группой, такой как бензил.

Когда группы, обозначенные как  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  являются замещенными, предпочтительно, чтобы заместители были выбраны из галогена, галоидалкила, галоидалкокси и галоидциклоалкокси, в которых атом галогена является, предпочтительно, атомом фтора.

Кольцевая структура, образованная любыми двумя из  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с соседними атомами, к которым они присоединяются, может быть замещенной или незамещенной. Предпочтительными кольцевыми структурами являются фенил, тиенил, фурил или пиридил группы. Когда эти кольцевые структуры являются замещенными, предпочтительно, чтобы заместители были выбраны из галогена, низшей алкильной группы, такой как метил, или этил;

трифторметила; фторметила; дифторметила; и алкокси групп, таких как метокси, трифторметокси, фторметокси и дифторметокси.

Связывающая группа  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$  может присоединяться через атом азота или X, Y или Z. Целое число n может быть в интервале от 1 до 4, предпочтительно, равно 1-2. Предпочтительно, чтобы связывающая группа была связана или через азот или через Z, где Z обозначает =C.

Предпочтительно, чтобы группа, обозначенная как Ar была замещенным или незамещенным двухвалентным фениленом, нафтиленом, пиридилем, хинолинилом, бензофурилом, дигидробензофурилом, бензопиранилом, индолилом, индолинилом, азаиндолинилом, азаиндолилом, пиразолилом, бензотиазолилом, бензоксазолилом и им подобным. Заместители в группе, обозначенной как Ar могут быть выбраны из линейных или разветвленных ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) алкилов, ( $\text{C}_1-\text{C}_3$ ) алкокси, галоген, ацил, амино, ациламино, тио групп, или карбоновой или сульфокислот или их производных.

Наиболее предпочтительно, чтобы Ar представлял собой замещенный или незамещенный двухвалентный фенилен, нафтилен, бензофурил, индолинил, хинолинил, азаиндолил, азаиндолинил, бензотиазолил или бензоксазолил.

Также более предпочтительно, чтобы Ar был представлен двухвалентным фениленом или нафтиленом, которые могут быть возможно замещены метильными, галоидметильными, метокси или галоидметокси группами.

Подходящий  $\text{R}^4$  включает водород; низший алкил, такой как метил, этил или пропил; атом галогена, такой как фтор, хлор, бром или иод, или  $\text{R}^4$  с A образует связь.

Подходящей А группой может быть азот или CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> может быть атомом водорода, галогена, низшим алкилом или образовывать связь с R<sup>4</sup>.

Подходящая В группа включает гетероатом, выбранный из O или S, при условии, что когда А является CR<sup>5</sup>, В выбирает из серы или кислорода; и когда А является азотом, В представлен кислородом.

Подходящая кольцевая структура, содержащая А и В, включает 2,4-диоксооксазалидин-5-ильную, 2,4-диоксотиазолидин-5-ильную, 3,5-диоксо 1,2,4-оксадиазолидин-2-ильную группы. Предпочтительные кольцевые структуры, содержащие А и В включают 2,4-диоксооксазолидин-5-ильную и 2,4-диоксотиазолидин-5-ильную группы.

Наиболее предпочтительно, чтобы кольцевая структура, содержащая А и В, была 2,4-диоксотиазолидин-5-ильной группой.

Фармацевтически приемлемые соли, составляющие часть этого изобретения, включают соли азолидиндиона, такие как соли щелочных металлов типа солей Li, Na и K, соли щелочно-земельных металлов, типа солей Ca и Mg, соли органических оснований, таких как лизин, аргинин, гуанидин, диэтаноламин, холин и им подобных, соли аммония или замещенные соли аммония, соли карбоксильной группы, которые соответствуют алюминиевой соли, солям щелочных и щелочно-земельных металлов, солям аммония или замещенным солям аммония. Соли могут включать аддитивные соли кислот, которые являются сульфатами, нитратами, фосфатами, перхлоратами, боратами, галоидводородами, ацетатами, тартратами, малеатами, цитратами, сукцинатами (солями янтарной кислоты), пальмоатами (солями пальмитиновой кисло-

ты), метансульфонатами, бензоатами, салицилатами, оксинафтоатами (соли оксинафтойной кислоты), бензолсульфонатами (соли бензолсульфокислот), аскорбатами (соли аскорбиновой кислоты), глицерофосфатами, кетоглутаратами, и им подобные. Фармацевтически приемлемыми сольватами могут быть гидраты или содержащие другие растворители кристаллизации, такие как спирты.

Особенно эффективные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают:

5-[4-[2-[2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этоксифенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этоксифенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этоксифенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этоксифенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-фенил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этоксифенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[ [3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли и полиморфные модификации,

5-[4-[ [3-этил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил] этокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[6,7-диметокси-2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]оксазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]оксазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[ [3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]оксазолидин-2,4-дион и его соли,

2-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]-1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион и его соли,

2-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]-1,2,4-оксодиазолидин-3,5-дион и его соли,

2-[4-[ [3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]-1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион и его соли,

5-[4-[2-[2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-фенил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[ [3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[ [3-этил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его соли,

5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]-3-метоксифенил,метил]тиазолидин-2,4-дион и его соли.

Более предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают:

5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион,

5-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион,

5-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион, натриевая соль,

5-[4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион, натриевая соль,

5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион и его полиморфные модификации,

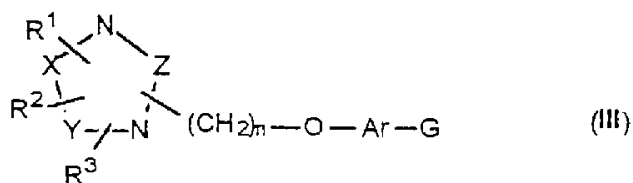
5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион, натриевая соль и ее полиморфные модификации,

5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион, калиевая соль,

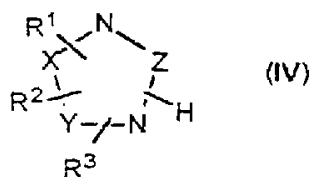
5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион, натриевая соль.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается способ получения нового промежуточного соединения общей формулы (III),





в которой X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и n определены в описании выше, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- связывающая группа присоединяется к атому азота, G обозначает -CHO или -NO<sub>2</sub> группу, заключающийся во взаимодействии соединения общей формулы (IV),



в которой X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> определены в описании ранее, и атом H присоединяется к одному из атомов азота кольца, с соединением общей формулы (V).



в которой Ar и n были определены в описании ранее, и L<sup>1</sup> может быть атомом галогена, таким как Cl, Br, I или уходящей группой такой как метансульфонатом, трифторметансульфонатом, паратолсульфонатом и т.д., и G обозначает CHO, или NO<sub>2</sub> группу.

Реакция взаимодействия соединения общей формулы (IV) с соединением общей формулы (V) для получения соединения общей формулы (III) может быть проведена в присутствии растворителей, таких как ДМСО, ДМФ, ДМЭ, ТГФ, диоксана, диэтилового эфира или им подобных, или их сочетании. Эта реакция может быть проведена в инертной

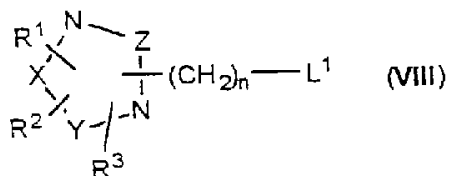




где  $L^2$  является атомом галогена, G является CHO или  $NO_2$  группой, и Ar такой, как определено ранее.

Реакция взаимодействия соединения формулы (VI) и соединения формулы (VII), для получения соединения формулы (III) может быть проведена в присутствии таких растворителей, как ТГФ, ДМФ, ДМСО, ДМЭ и подобных. Инертная среда может поддерживаться путем использования инертных газов, таких как  $N_2$ , Ar или He. Реакция протекает более эффективно в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ , NaH. Температура реакции может находиться в диапазоне от  $20^\circ C$  до  $150^\circ C$ , предпочтительно, при температуре в диапазоне от  $30^\circ C$  до  $100^\circ C$ . Продолжительность реакции может быть в диапазоне от 1 до 24 часов, предпочтительно, от 2 до 6 часов.

Другой аспект настоящего изобретения заключается в том, что новое промежуточное соединение общей формулы (III), где G является CHO или  $NO_2$  группой, может также быть получено в результате реакции соединения общей формулы (VIII),

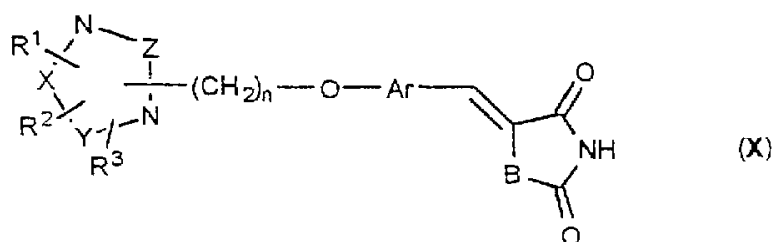


в которой X, Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , n и  $L^1$  являются такими, как определено в описании ранее, с соединением общей формулы (IX),

в которой G является CHO или NO<sub>2</sub> группой и Ar такой, как указано ранее. Взаимодействие соединения формулы (VIII) с соединением формулы (IX), для получения соединения формулы (III) может быть проведено в присутствии растворителей, таких как ТГФ, ДМФ, ДМСО, ДМЭ и подобных, или их смеси. Реакция может быть проведена в инертной среде, которая может поддерживаться путем использования инертных газов, таких как N<sub>2</sub>, Ar или He. Реакция может протекать более эффективно в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или NaNH или их смеси. Температура проведения реакции может быть в диапазоне от 20°C до 120°C, предпочтительно, проведение реакции при температуре в диапазоне от 30°C до 100°C. Продолжительность реакции может быть от 1 до 12 часов, предпочтительно, от 2 до 6 часов.

Настоящее изобретение относится к способу получения новых производных азолидиндиона общей формулы (I), их таутомерных форм, стереоизомеров, полиморфных модификаций, их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемых сольватов, в которых R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z, n и Ar являются группами, определенными в описании ранее, и A обозначает CR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> вместе с R<sup>4</sup> образуют связь, B обозначает атом серы или кислорода и, кроме того, в соединении формулы (I) R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> обозначают водород, и другие символы определены в описании выше, который заключается во взаимодействии нового промежуточного соединения общей формулы (III), полученного выше, где G обозначает CHO группу, с 2,4-тиазолидиндионом или 2,4-окса-

золидиндион и удалении воды, образовавшейся в результате реакции общепринятыми способами, для получения соединения общей формулы (X)

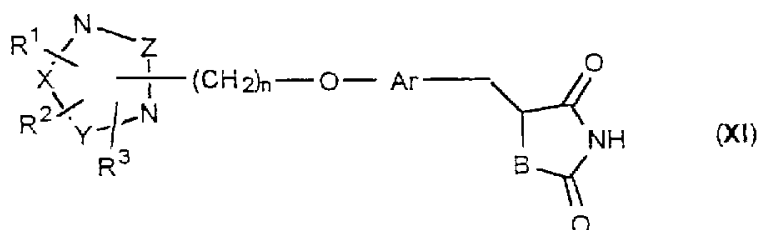


в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, Z, n и Ar определены в описании ранее, и B обозначает серу или кислород.

Реакция между соединением общей формулы (III), где G является СНО группой, с 2,4-тиазолидиндион или 2,4-оксазолидиндион, для получения соединения общей формулы (X), в которой B обозначает атом серы или кислорода соответственно, может быть проведена только в присутствии ацетата натрия или в присутствии растворителей, таких как бензол, толуол, метоксиэтанол или их смеси. Температура проведения реакции может быть в диапазоне от 80°C до 140°C в зависимости от используемых растворителей, и в диапазоне от 80°C до 180°C, когда реакция проводится только в присутствии ацетата натрия. Может также быть использован подходящий катализатор, такой как пиперидиний ацетат или бензоат, ацетат натрия или смесь катализаторов. Ацетат натрия может быть использован в присутствии растворителя, но предпочтительно его использование per se (неразбавленным). Вода, образовавшаяся в результате реакции может быть удалена путем использования водного сепаратора Дина Старка, или с помощью абсорбирующих воду агентов, типа мо-

лекулярных ловушек. Вместо 2,4-оксазолидиндиона можно использовать оксазолидин-2-оксо-4-тион. Однако, необходимо, чтобы тио группа превращалась в оксо группу путем окисления такими соединениями как перекись водорода или пероксикислотами, как mCPBA (m-хлорпероксибензойная кислота).

Соединение общей формулы (X), полученное способом, описанным выше, восстанавливают известным способом для получения соединения общей формулы (XI),



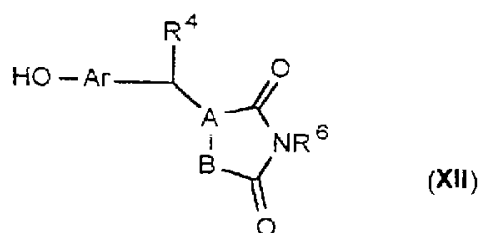
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, Z, n и Ar определены в описании выше, B обозначает атом серы или кислорода. Соединение общей формулы (XI) представляет собой соединение общей формулы (I), в котором  $R^4$  является водородом, A является  $CR^5$ , где  $R^5$  является водородом, а другие символы соответствуют приведенным в описании ранее.

Восстановление соединения формулы (X) для получения соединения общей формулы (XI) можно проводить в присутствии газообразного водорода и катализатора, такого как Pd/C, Rh/C, Pt/C и им подобные. Можно использовать смеси катализаторов. Эту реакцию можно также проводить в присутствии растворителей, таких как диоксан, уксусная кислота, этилацетат и им подобных. Можно использовать давление от атмосферного до 80 psi (5,625 кг/см<sup>2</sup>). Катализатор может содержать 5-10% Pd/C, и количество используемого катализатора может находиться в диапазоне 50-300% по весу. Эту реакцию можно также про-

водить путем использования восстановления металлом, находящимся в растворителе, например, магнием в метаноле или амальгамой натрия в метаноле.

Соединение общей формулы (XI), полученное по способу, описанному выше, превращают в его фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтически приемлемые сольваты общепринятыми способами.

Другой аспект настоящего изобретения заключается в том, что соединение общей формулы (I) может также быть получено путем взаимодействия соединения общей формулы (VIII), которое определено выше, с соединением общей формулы (XII),

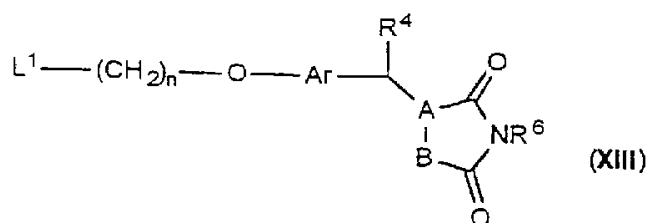


где  $R^4$ , A, B и Ar имеют те же значения, как определено ранее, и  $R^6$  является водород- или азот-защитной группой, которая удаляется после реакции.

Взаимодействие соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XII) для получения соединения формулы (I) может быть проведено в присутствии растворителей, таких как ТГФ, ДМФ, ДМСО, ДМЭ и им подобных, или их смеси. Эта реакция может быть проведена в инертной среде, которая поддерживается путем использования инертных газов, таких как  $N_2$ , Ar или He. Эффективность реакции может быть увеличена путем проведения ее в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$  или NaH или их

смеси. Температура реакции может быть в диапазоне от 20°C до 120°C, предпочтительно, чтобы температура реакции была в диапазоне от 30°C до 80°C. Продолжительность реакции может быть в диапазоне от 1 до 12 часов, предпочтительное время реакции от 2 до 6 часов.

Еще одним аспектом этого изобретения является то, что соединение общей формулы (I), в котором  $-(CH_2)_n-O-$  связывающая группа присоединяется к атому азота, может быть получено путем взаимодействия соединения общей формулы (IV), определенного в описании выше, с соединением общей формулы (XIII),



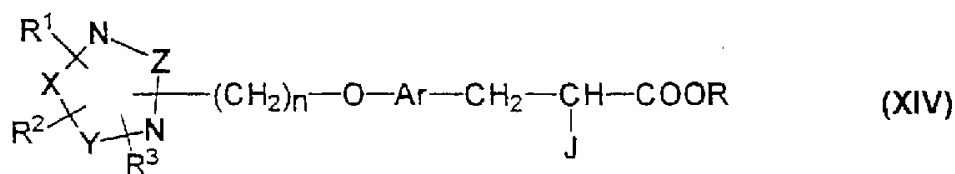
где  $L^1$ ,  $n$ ,  $Ar$ ,  $A$ ,  $B$ ,  $R^4$  и  $R^6$  определены в описании выше, и удаления защитной группы  $R^6$ , которая является защитной группой азота.

Взаимодействие соединения общей формулы (IV) с соединением общей формулы (XIII) для получения соединения общей формулы (I) может быть проведено в присутствии растворителей, таких как ТГФ, ДМФ, ДМСО, ДМЭ им подобных, или их смеси. Реакцию можно проводить в инертной среде, которая поддерживается путем использования инертных газов, таких как  $N_2$ ,  $Ar$  или  $He$ . Эффективность реакции может быть увеличена путем проведения ее в присутствии основания, такого как щелочи, типа гидроксида натрия или гидроксида калия; карбонатов щелочных ме-



таллов типа карбоната натрия или карбоната калия; гидридов щелочных металлов, такого как гидроксида натрия; металлоорганических оснований, подобных н-бутилу лития; амидов щелочных металлов, подобных амиду натрия, или их смеси. Множество растворителей и оснований может быть использовано. Количество основания может быть в диапазоне от 1 до 5 эквивалентов, предпочтительно от 1 до 3 эквивалентов. Можно добавить дополнительно от 1 до 3 эквивалентов галогенида щелочного металла, такого как бромид лития. Температура реакции может быть в диапазоне от 0°C до 120°C, предпочтительной температурой реакции является температура в диапазоне от 20°C до 100°C. Продолжительность реакции может быть в диапазоне от 0,5 до 24 часов, предпочтительно, от 0,5 до 6 часов.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является то, что соединение общей формулы (I), в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z, n и Ar определены ранее в описании, R<sup>4</sup> обозначает водород и A является СН группой, а B обозначает S или O, может быть получено в результате реакции соединения общей формулы (XIV),



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z, n и Ar определены ранее в описании, J является атомом галогена, подобным хлору, брому или иоду, или гидроксигруппой, а R является нижним алкилом, с мочевиной, когда J является OH группой; а также с тиомочевиной, когда J

является атомом галогена, с последующей обработкой полученного соединения кислотой.

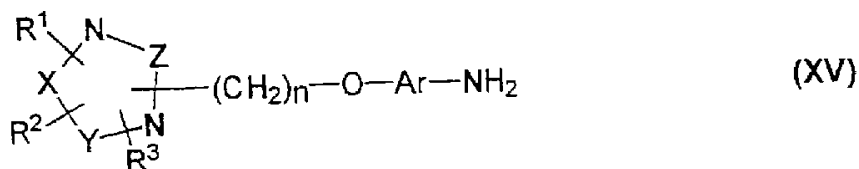
Реакцию взаимодействия соединения общей формулы (XIV) с мочевиной или тиомочевиной обычно проводят в присутствии спиртового растворителя, такого как метанол, этанол, пропанол, изобутанол, 2-метоксибутанол, и так далее или ДМСО, или сульфолана. Эту реакцию можно проводить при температуре в диапазоне между 20°C и температурой кипения используемого растворителя. Могут быть использованы основания, такие как NaOAc, KOAc, NaOMe, NaOEt и так далее. Обычно, после реакции следует обработка минеральной кислотой, такой как соляная кислота, при температуре от 20°C до 100°C.

Соединение общей формулы (XIV), где J является гидроксигруппой, получают путем гидролиза соединения общей формулы (XIV), где J является атомом галогена, используя водный раствор щелочи, при температуре в диапазоне от 20°C до 100°C, с последующей повторной этерификацией гидролизованных кислотных групп с помощью общепринятых методов.

Соединение общей формулы (XIV), где J является OH группой, может также быть получено из соединения формулы (XIV), где J является атомом галогена, путем реакции с формамидом в присутствии воды. Количество используемого в реакции формамида лежит в диапазоне от 0,5 до 1,5 мл, а количество используемой воды - от 20 мкл до 0,1 мл в расчете на один ммоль соединения, содержащего галоген (XIV). Реакцию проводят при температуре в диапазоне от 80°C до 180°C, предпочтительно, в диапазоне от 120°C до 150°C, в течение периода в пределах от

1 до 8 часов.

Соединение общей формулы (XIV), где J является атомом галогена, может быть получено диазотированием аминосоединения общей формулы (XV),

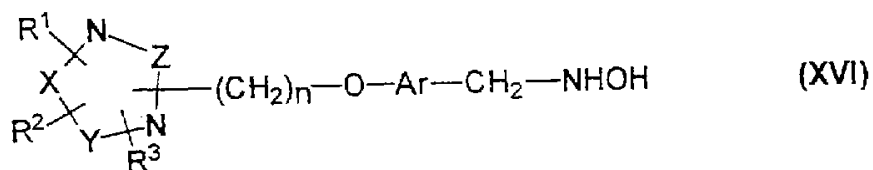


где все символы определены ранее в описании, с использованием нитритов щелочных металлов, с последующей обработкой сложными эфирами акриловой кислоты в присутствии галогеноводородных кислот и каталитического количества оксида меди или галогенида меди.

В свою очередь, соединение общей формулы (XV) получают путем обычного восстановления нового промежуточного соединения (III), где G является NO<sub>2</sub> группой, а другие символы определены ранее в описании.

Другой аспект настоящего изобретения заключается в том, что соединение общей формулы (I), где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y, Z, n и Ar определены в описании ранее, и A является атомом азота, а B атомом кислорода, может быть получено способом, который заключается во взаимодействии нового промежуточного соединения формулы (III), где все символы были определены в описании выше, и G обозначает CHO группу, с NH<sub>2</sub>OH·HCl для получения соединения общей формулы (III), где G обозначает CH=NOH группу, а все символы определены в описании ранее, с последующим восстановлением боргидридом металла для получения соединения

общей формулы (XVI),



где все обозначения соответствуют принятым ранее.

Реакцию соединения общей формулы (III), где G является СНО группой, а другие символы определены в описании ранее, с гидроксилами гидрохлоридом проводят в растворителях, таких как этанол, метанол, ТГФ, диоксан и им подобных в соответствии с общепринятым способом для получения оксимов. Используют от 1 до 10 эквивалентов  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , предпочтительно, от 2 до 5 эквивалентов. Могут быть использованы основания, такие как ацетаты щелочных металлов или ацетат аммония. Реакцию можно проводить в присутствии воды. В реакции может быть использована температура в диапазоне от  $0^\circ\text{C}$  до температуры кипения растворителя. Оксим, полученный способом, описанным выше, восстанавливают с использованием восстанавливающих соединений, таких как боргидриды щелочных металлов, подобные боргидриду натрия или цианоборгидриду натрия, или борановых соединений, используя общепринятые условия для получения соединения общей формулы (XVI).

Соединение общей формулы (XVI) в свою очередь взаимодействует с галогидкарбонилизоцианатом или алкоксикарбонилизоцианатом для получения соединения общей формулы (I), или с  $\text{KOCN}$  для получения соединения общей формулы (III), где G является

$\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})\text{CONH}_2$ , с последующей обработкой карбонилирующими соединениями, такими как алкилгаллоидформат, для получения соединения общей формулы (I), где  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , X, Y, Z, n, Ar определены в описании ранее, А обозначает атом азота и В является атомом кислорода.

Реакция соединения общей формулы (XVI) с галоидкарбонилизоцианатом, таким как хлоркарбонилизоцианат или алкоксикарбонилизоцианат, как этоксикарбонилизоцианат, можно проводить в инертных растворителях, таких как ТГФ, диоксане и так далее, при температуре в диапазоне  $-15^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ . Реакция может продолжаться в течение от 0,5 до 12 часов в зависимости от субстратов, используемых для этой реакции.

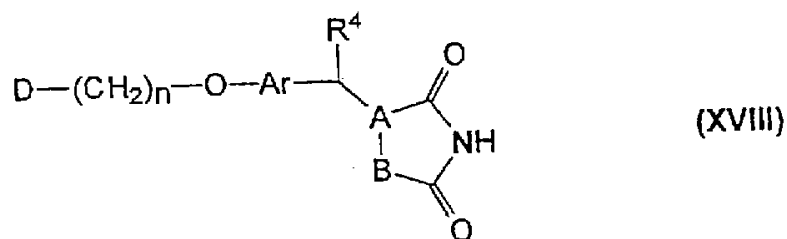
Кроме того, соединение общей формулы (XVI) может быть обработано избытком  $\text{KOCN}$  в органических кислотах, таких как уксусная кислота. Вода может присутствовать в этой реакции. Эту реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от  $20^\circ\text{C}$  до  $120^\circ\text{C}$ . Продукт, выделенный в результате реакции, затем обрабатывают алкилгаллоидформатом, таким как этилхлорформат, в присутствии от 1 до 10 эквивалентов щелочи, такой как гидроксид натрия, гидроксид калия и им подобные, для получения соединения общей формулы (I), где все символы были определены в описании ранее, и А обозначает атом азота, а В атом кислорода.

Еще одним аспектом этого изобретения является то, что соединение общей формулы (I), где связывающая группа  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}$  присоединяется через Z, где Z обозначает  $=\text{C}$ , и все другие символы определены в описании ранее, может быть получено пу-

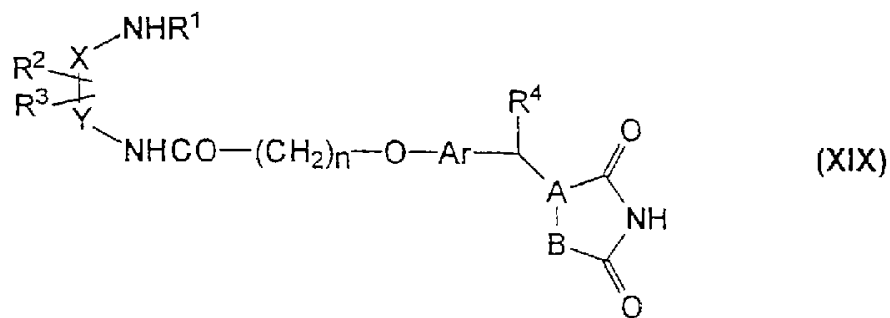
тем взаимодействия соединения общей формулы (XVII),



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  были определены ранее, X обозначает C=O или C=S и Y обозначает C=C; или когда  $R^2$  и  $R^3$  вместе с Y образуют циклическую структуру, как указывалось ранее, X обозначает C=O или C=S, Y обозначает C=C и  $R^1$  как определен ранее, с соединением общей формулы (XVIII)



где Ar,  $R^4$ , A, B и n определены в описании ранее, D может быть -CN;  $-C(OR^7)_3$ , где  $R^7$  является ( $C_1-C_4$ ) алкилом;  $-C(=O)-R^8$ , где  $R^8$  может быть выбран из -OH, Cl, Br, I,  $-NH_2$ , -NHR, OR, где R является группой низшего алкила, такого как метил, этил, пропил и им подобные, или  $R^8$  может быть  $O-C(=O)-R^9$ , где  $R^9$  может быть линейной или разветвленной ( $C_1-C_5$ ) алкильной группой, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил и им подобные, 2,4-дихлорфенил, 2,4,6-трихлорфенил группами. Реакция происходит через образование промежуточного продукта соединения общей формулы (XIX),



где все символы  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y, A, B, Ar и n были определены ранее.

Группа X-NHR<sup>1</sup> в формуле (XIX) может также быть получена общепринятыми способами, такими как аминирование эфирной группы (XOR) или частичным гидрлизом CN группы (в соединении, в котором CN группа представлена вместо X-NHR<sup>1</sup>-группы).

Реакция взаимодействия соединения общей формулы (XVII) с соединением общей формулы (XVIII) для получения соединения общей формулы (I) может быть проведена без растворителя или в присутствии растворителей, таких как ксилол, толуол, ТГФ, диоксан, уксусная кислота, ДМФ, ДМСО и им подобных, или их смеси. Реакцию можно проводить в инертной среде, которая может поддерживаться путем использования инертных газов, таких как N<sub>2</sub>, Ar или He. Эту реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 50°C до 200°C, предпочтительно, при температуре в диапазоне от 60°C до 180°C. Эффективность реакции может быть увеличена в присутствии или отсутствии основания или кислоты. Природа основания или кислоты не является решающей. Примером таких оснований являются органические основания, такие как пиридин, лутидин, триэтиламин, диизопропилэтиламин и им подобные, карбонаты металлов, такие как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. При-

меры кислот включают органические кислоты, такие как  $\text{AsOH}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$ , масляная кислота, пара-толуолсульфо кислота, бензолсульфо кислота и им подобные, минеральные кислоты, такие как  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$  и так далее. Продолжительность реакции может быть в диапазоне от 0,25 до 48 часов, предпочтительно, от 0,5 до 18 часов.

Кроме того, новое промежуточное соединение формулы (XIX) может быть выделено и затем циклизовано для получения соединения формулы (I).

Реакция взаимодействия соединения формулы (XVII) с соединением формулы (XVIII) для получения соединения формулы (XIX) может быть проведена без растворителя или в присутствии растворителя, такого как ксилол, толуол, диоксан, ДМФ, ДМСО, галоидзамещенных углеводородов, таких как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  и им подобных, или их смеси. Эффективность реакции может быть повышена путем проведения ее в присутствии или отсутствии основания или кислоты. Природа основания или кислоты не является решающей. Примеры таких оснований включают органические основания, такие как пиридин, лутидин, триэтиламин, диизопропилэтиламин и им подобные. Примеры кислот, используемых в этой реакции включают  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$ , масляную кислоту, бензолсульфо кислоту, пара-толуолсульфо кислоту и им подобные. Реакцию можно проводить в инертной среде, которая может поддерживаться путем использования инертных газов, таких как  $\text{N}_2$ ,  $\text{Ar}$  или  $\text{He}$ . Реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от  $25^\circ\text{C}$  до  $180^\circ\text{C}$ , предпочтительно, в диапазоне от  $25^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$ . Эта реакция обычно протекает мгновенно, и продолжи-



тельность ее возможна в диапазоне от 0,25 до 24 часов, предпочтительно, от 0,25 до 2 часов.

Циклизация соединения формулы (XIX) для получения соединения формулы (I) может быть проведена без растворителя или в присутствии растворителей, таких как ТГФ, толуол, ксилол, 1,4-диоксан и им подобных или их смеси. Температура реакции может быть в диапазоне от 60°C до 150°C в зависимости от используемого растворителя, и в диапазоне от 100°C до 200°C, когда реакцию проводят в отсутствие растворителя. Эффективность реакции может быть повышена путем проведения ее в присутствии или отсутствии кислот. Обычно используемые кислоты включают: уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, *p*-TsOH (*p*-толуолсульфо кислоту) и им подобные. Количество используемой кислоты возможно в диапазоне от 0,1 до 100 эквивалентов, предпочтительно, от 0,1 до 10 эквивалентов. Реакцию возможно также проводить в неразбавленной кислоте. Предпочтительно, эту реакцию проводят в растворителях, таких как ТГФ, толуол, ксилол, 1,4-диоксан или их смеси, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, пропионовая кислота, *p*-TsOH и им подобных. Продолжительность реакции возможна в диапазоне от 3 до 48 часов, предпочтительно, от 4 до 18 часов.

Способ, описанный в предыдущем разделе описания, является новым и уникальным, поскольку гетероцикл образуется на последнем этапе этого способа. В настоящем способе не обнаружено никаких побочных продуктов. Выходы были высокими, и не требовалось очистки от каких-либо включенных промежуточных соеди-

нений. Способ, описанный в предыдущем разделе описания, не вовлекает каких-либо обязательных условий. Этот способ хорошо работает как в случае маломасштабных, так и в случае крупномасштабных реакций. Способ, описанный в предыдущем разделе описания предпочтительно используется для соединений формулы (I), в которой  $R^2$  и  $R^3$  образуют циклическую структуру, как было определено ранее, с Y, в которой Y обозначает C=C.

Соединение общей формулы (XVIII), где D обозначает -COOH и все другие символы были определены ранее, получают из соединения общей формулы (XVIII), где D обозначает -COOR, в которой R является низшим алкилом, таким как  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ , и все другие символы определены ранее в описании, путем общепринятого способа гидролиза.

Гидролиз соединения формулы (XVIII), где D обозначает COOR группу, для получения соединения формулы (XVIII), где D обозначает COOH группу, можно проводить в присутствии растворителей, таких как метанола, этанола, диоксана, диэтилового эфира, ТГФ, воды и им подобных, или их смеси. Эффективность реакции может быть повышена в присутствии основания, такого как щелочь, подобной NaOH, KOH, или карбонатов металлов, таких как карбонат натрия, карбонат калия и им подобных. Количество основания может быть в диапазоне от 1 до 5 эквивалентов. Реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от  $0^\circ C$  до  $120^\circ C$ , предпочтительно, при температуре в диапазоне от  $15^\circ C$  до  $100^\circ C$ . Продолжительность реакции может быть в диапазоне от 0,25 до 24 часов, предпочтительно, от 0,5 до 5 часов.

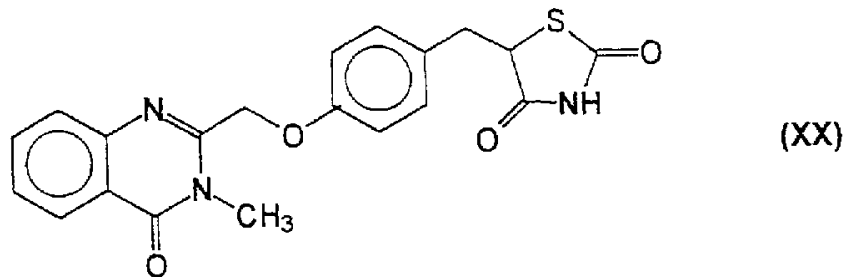
Соединение общей формулы (XVIII), где D обозначает COCl

или  $\text{COBr}$ , и другие символы были определены в описании ранее, может быть получено при взаимодействии соединения общей формулы (XVIII), где D обозначает  $\text{COOH}$  и другие символы определены в описании ранее, с соединениями, такими как  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PBr}_3$  и им подобные. Эта реакция может быть проведена без разведения, или в присутствии растворителей, таких как бензол, ксилол и так далее. Реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от  $0^\circ\text{C}$  до  $140^\circ\text{C}$ , предпочтительно, в диапазоне от  $25^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$ . Продолжительность реакции может находиться в диапазоне от 0,25 до 24 часов, предпочтительно, от 0,5 до 5 часов.

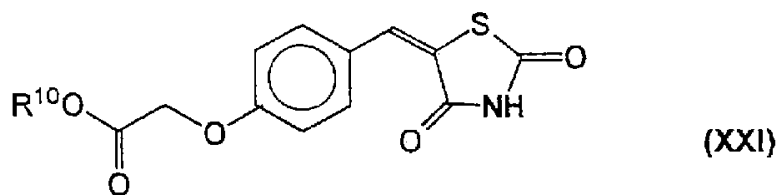
Соединение общей формулы (XVIII), где все символы были определены в описании ранее, и D обозначает  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ , где  $\text{R}^9$  обозначает линейную или разветвленную ( $\text{C}_1-\text{C}_5$ ) алкильную группу, дихлорфенил, трихлорфенил группы и им подобные, может быть получено в результате реакции соединения общей формулы (XVIII), где D обозначает  $\text{COOH}$  и все другие символы определены ранее, с галогенидами органических кислот, такими как хлористым ацетилом, бромистым ацетилом, хлористым пропаноилом, хлористым бутаноилом, хлористым триметилацетилом, трихлорбензоилхлоридом и им подобными в присутствии основания, такого как пиридин, N,N-диметиламинопиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, лутидин, и им подобные, или их смеси. Эту реакцию можно проводить в растворителях, таких как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , 1,4-диоксане, ксилоле, и им подобных. Реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от  $0^\circ\text{C}$  до  $120^\circ\text{C}$ , предпочтительно, в диапазоне от  $0^\circ\text{C}$  до  $50^\circ\text{C}$ . Продолжитель-

ность реакции может быть в диапазоне от 0,25 до 12 часов, предпочтительно, от 0,5 до 5 часов.

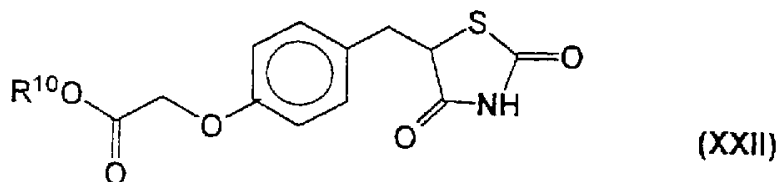
Особенно эффективное соединение общей формулы (I), где X обозначает C=O, Y обозначает C=C, Z обозначает =C, n обозначает целое число 1, R<sup>1</sup> обозначает метильную группу, В обозначает атом серы, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с Y образуют фенильное кольцо, представлено формулой (XX), может быть получено в соответствии со способом, описанным в предыдущем разделе описания, который включает:



а) Восстановление соединения формулы (XX), которое раскрыто в JP 2558473



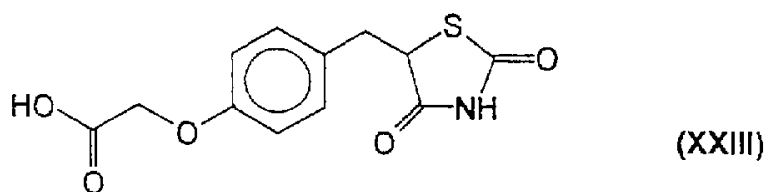
где R<sup>10</sup> является низшим алкилом, такой как метил, этил и им подобными, с использованием общепринятых, восстанавливающих условий для получения соединения формулы (XXII),



где R<sup>10</sup> определено выше.

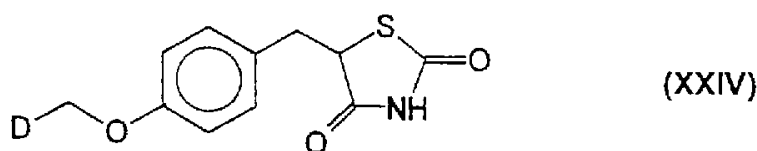
Восстановление соединения формулы (XXI) для получения соединения формулы (XXII) можно проводить в присутствии газообразного водорода и катализатора, такого как Pd/C или skeletal никелевого катализатора гидрирования. Могут быть использованы смеси катализаторов. Могут быть использованы растворители, такие как диоксан, уксусная кислота, этилацетат и им подобные. Можно применять давление в диапазоне от атмосферного давления до 80 psf (5,625 кг/см<sup>2</sup>). В качестве сокатализатора может быть использован 5-10% Pd/C, и количество используемого катализатора может быть в диапазоне 50-300% по весу. Эта реакция может быть также проведена при использовании в качестве восстановителя металла, находящегося в растворителе, такого как магний в метаноле или амальгама натрия в метаноле.

b) Гидролиз соединения формулы (XXII), с использованием общепринятых условий, для получения соединения формулы (XXIII).



Гидролиз соединения формулы (XXII) для получения соединения формулы (XXIII) можно проводить в присутствии растворителей, таких как метанол, этанол, диоксан, диэтиловый эфир, ТГФ, вода и им подобных, или их смеси. Эффективность реакции может быть повышена путем проведения ее в присутствии оснований, таких как щелочи, подобные NaOH, KOH, карбонатов щелочных металлов, подобных карбонату натрия или карбонату калия. Количество основания может быть в диапазоне от 1 до 5 эквивалентов, рассчитанное от количества соединения формулы (XXII). Эту реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0°C до 120°C, предпочтительно, при температуре в диапазоне от 15°C до 100°C. Продолжительность реакции может быть в диапазоне от 0,25 до 24 часов, предпочтительно, от 0,5 до 5 часов.

с) Взаимодействие соединения формулы (XXIII) с галоидангидридом или галоидзамещенным соединением для получения соединения (XXIV),

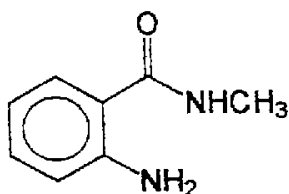


где D обозначает COCl или COBr, или  $-C(=O)-O-C(=O)-R^9$ , где  $R^9$  обозначает метиловую или трет-бутиловую группу.

Реакцию взаимодействия соединения формулы (XXIII) с галоидзамещенным соединением, таким как  $SOCl_2$ ,  $PCl_5$ ,  $PBr_3$ , можно проводить без растворителя или в присутствии растворителя, такого как бензол, ксилол и так далее. Реакцию можно прово-

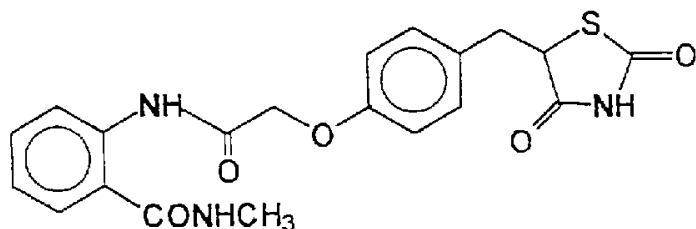
дуть при температуре в диапазоне от 0°C до 140°C, предпочтительно, от 25°C до 100°C. Продолжительность реакции может быть в диапазоне от 0,25 до 24 часов, предпочтительно, от 0,5 до 5 часов. Реакция соединения формулы (XXIII) с галоидангидридом для получения смешанного ангидрида, может быть проведена с галоидангидридами, такими как хлорангидрид уксусной кислоты и хлорангидрид триметилуксусной кислоты, в присутствии основания, такого как пиридин, триэтиламин, N,N-диметиламинопиридин, или их смеси. Количество основания может быть в диапазоне от 1 до 5 эквивалентов, по отношению к количеству соединения формулы (XXIII). Эту реакцию можно проводить в растворителях, таких как дихлорметан, хлороформ, дихлорэтан, 1,4-диоксан, ксилол и им подобных. Реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 0°C до 120°C, предпочтительно, при температуре в диапазоне от 15°C до 50°C. Продолжительность реакции может быть в диапазоне от 0,25 до 12 часов, предпочтительно, от 0,5 до 5 часов.

d) Взаимодействие соединения формулы (XXIV) с соединением формулы (XXV)



(XXV)

для получения соединения формулы (XX), определенного выше. Эта реакция проходит через образование промежуточного соединения формулы (XXVI)



(XXVI)

Реакцию взаимодействия соединения формулы (XXIV) с соединением формулы (XXV) для получения соединения общей формулы (XX) можно проводить без растворителя или в присутствии растворителей, таких как ксилол, толуол, ТГФ, диоксан, уксусная кислота, ДМФ, ДМСО и им подобных, или их смесей. Реакция может быть проведена в инертной среде, которую можно поддерживать, используя инертные газы, такие как N<sub>2</sub>, Ar или He. Эту реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от 50°С до 200°С, предпочтительно, при температуре в диапазоне от 80°С до 180°С. Эффективность реакции может быть повышена путем проведения ее в присутствии кислоты. Природа кислоты не является решающей. Примеры кислот включают органические кислоты, такие как АсОН, С<sub>2</sub>Н<sub>5</sub>СООН, п-ТsОН (п-толуолсульфокислота) и им подобные, минеральные кислоты, такие как НСl, НВr и так далее. Продолжительность реакции может быть в диапазоне от 0,25 до 48 часов, предпочтительно, от 0,5 до 18 часов, в зависимости от используемых растворителя, температуры и кислоты.

Кроме того, новое промежуточное соединение формулы (XXVI) может быть выделено и затем циклизовано для получения соединения формулы (XX).

Реакция взаимодействия соединения формулы (XXIV) с соеди-



нением формулы (XXV) для получения соединения формулы (XXVI) может быть проведена без растворителя или в присутствии растворителя, такого как ксилол, толуол, диоксан, ДМФ, ДМСО, галлоидзамещенные углеводороды как  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  и им подобные, или их смесей. Эффективность этой реакции может быть повышена путем проведения ее в присутствии кислоты. Природа кислоты не является решающей. Кислотами, используемыми в этой реакции, являются  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$ , масляная кислота, бензолсульфокислота, *p*-толуолсульфокислота и им подобные. Эту реакцию можно проводить в инертной среде, которую можно поддерживать путем использования инертных газов, таких как  $\text{N}_2$ ,  $\text{Ar}$  или  $\text{He}$ . Эту реакцию можно проводить при температуре в диапазоне от  $25^\circ\text{C}$  до  $180^\circ\text{C}$ , предпочтительно, в диапазоне от  $25^\circ\text{C}$  до  $60^\circ\text{C}$ . Эта реакция обычно протекает мгновенно, и продолжительность ее может быть в диапазоне от 0,25 до 12 часов, предпочтительно от 0,25 до 2 часов.

Циклизация соединения формулы (XXVI) для получения соединения формулы (XX) может быть проведена без растворителя, или в присутствии растворителей, таких как ТГФ, толуола, ксилола, 1,4-диоксана и им подобных, или их смесей. Температура реакции может быть в диапазоне от  $60^\circ\text{C}$  до  $150^\circ\text{C}$ , в зависимости от используемого растворителя, и в диапазоне от  $100^\circ\text{C}$  до  $200^\circ\text{C}$ , когда реакция проводится без растворителя. Эффективность реакции может быть повышена путем проведения ее в присутствии кислот. Обычно используемые кислоты включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту и *p*-TsOH. Количество используемой кислоты может быть в диапазоне от 0,1 до 100 эквива-

лентов, предпочтительно, от 0,1 до 10 эквивалентов. Эту реакцию можно проводить также в чистой кислоте. Реакцию предпочтительно проводят в растворителях, таких как ТГФ, толуол, ксилол, 1,4-диоксан или их смесях в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, пропионовая кислота, *p*-TsOH и им подобных. Время продолжительности реакции может быть в диапазоне от 3 до 48 часов, предпочтительно от 4 до 18 часов, в зависимости от используемых растворителя, температуры и кислоты.

Термин "чистый", использованный здесь, означает, что реакцию проводили без использования растворителя.

Фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения формулы (I) с основанием, в количестве от 1 до 4 эквивалентов, такими как гидроксид натрия, метилат натрия, гидрид натрия, трет-бутилат натрия, гидроксид кальция, гидроксид магния и им подобными в растворителях, типа диэфилового эфира, ТГФ, метанола, трет-бутанола, диоксана, изопропанола, этанола и так далее. Может быть использована смесь растворителей. Могут быть использованы также органические основания, такие как лизин, аргинин, диэтаноламин, холин, гуанидин и их производные, и так далее. Кроме того, аддитивные соли кислоты готовят путем обработки кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, *p*-толуолсульфокислота, метансульфокислота, уксусная кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, салициловая кислота, гидроксинафтойная кислота, аскорбиновая кислота, пальмитино-

вая кислота, янтарная кислота, бензойная кислота, бензолсульфо-  
кислота, винная кислота и им подобными, в растворителях,  
таких как этилацетат, диэтиловый эфир, спирты, ацетон, ТГФ,  
диоксан и так далее. Может быть использована также смесь рас-  
творителей.

Стереоизомеры соединений, составляющих часть этого изобре-  
тения, могут быть приготовлены путем использования реаген-  
тов в их единственной энантиомерной форме способом, где это  
возможно, или путем проведения реакции в присутствии соедине-  
ний или катализаторов в их единственной энантиомерной форме,  
или путем разделения смеси стереоизомеров общепринятыми спо-  
собами. Некоторые из наиболее предпочтительных способов вклю-  
чают использование микробного превращения, приводящего к об-  
разованию диастереоизомерных солей, образованных хиральными  
кислотами, такими как миндальная кислота, камфарсульфокисло-  
та, винная кислота, молочная кислота, и им подобными, или хи-  
ральными основаниями, такими как руцин, алкалоиды хинной коры  
и их производные, и им подобными.

Различные полиморфные модификации соединения общей фор-  
мулы (I), составляющие часть этого изобретения, могут быть  
приготовлены путем кристаллизации соединения формулы (I) при  
различных условиях. Например, использование различных, обычно  
используемых растворителей или их смесей для перекристаллиза-  
ции; кристаллизации при разных температурах; различных спосо-  
бов охлаждения, в диапазоне от самого быстрого до самого мед-  
ленного в процессе кристаллизации. Полиморфные модификации  
также могут быть получены путем нагревания или плавления сое-  
динения, с последующим постепенным или быстрым охлаждением.

Наличие полиморфных модификаций может быть установлено путем твердого зондирования при ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, порошковой X-дифрактографии или с помощью других подобных технических приемов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение общей формулы (I), как указано выше, его таутомерные формы, стереоизомеры, полиморфные модификации, его фармацевтически приемлемые соли, его фармацевтически приемлемые сольваты, в сочетании с обычно применяемыми в фармакологии носителями, разбавителями и им подобными, которая является эффективной для лечения и/или профилактики болезней, в которых инсулинорезистентность лежит в основе патофизиологического механизма, таких как диабет II типа, ослабление глюкозо толерантности, нарушение уровня липидов в крови, гипертония, коронарная болезнь и другие сердечно-сосудистые нарушения, включая атеросклероз; инсулинорезистентности, связанной с ожирением и псориазом; для лечения осложнений при диабете и других заболеваний, таких как синдром поликистоза яичников (СПКЯ), некоторых почечных заболеваний, включая диабетическую нефропатию, гломерулонефриты, гломерулосклероз, нефротический синдром, гипертензивный нефросклероз, позднюю стадию почечных заболеваний и микроальбуминурию, а также некоторых алиментарных расстройств, в качестве ингибиторов альдозоредуктазы, а также для улучшения познавательных функций при слабоумии.

Фармацевтическая композиция может быть в обычно используемых формах, в виде таблеток, капсул, порошков сиропов,

растворов, суспензий и им подобных, может содержать ароматизаторы, подсластители и так далее в подходящем твердом или жидком носителе или разбавителе, или в подходящей стерильной среде для приготовления растворов или суспензий для инъекций. Такие композиции обычно содержат от 1 до 20%, предпочтительно, от 1 до 10% по весу активного соединения, оставшаяся часть композиции содержит фармацевтически приемлемые носители, разбавители или растворители.

Пример типичного способа приготовления таблеток приведен ниже:

Пример приготовления таблеток:

а) 1) Активное соединение	10 г
2) Лактоза	110 г
3) Кукурузный крахмал	35 г
4) Карбоксиметилцеллюлоза	44 г
5) Стеарат магния	<u>1 г</u>
	200 г для 1000 таблеток

Ингредиенты с 1 по 3 смешивают до однородного состояния с водой и гранулируют после высушивания при пониженном давлении. Ингредиенты 4 и 5 хорошо перемешивают с гранулами и прессуют, при помощи оборудования для изготовления таблеток, чтобы получить 1000 таблеток, каждая из которых содержит 10 мг активного соединения.

б) 1) Активное соединение	10 г
2) Фосфат кальция	90 г

3) Лактоза	50 г
4) Кукурузный крахмал	45 г
5) Поливинилпирролидон	3,5 г
6) Стеарат магния	<u>1,5 г</u>
	200 г для 1000 таблеток

Ингредиенты от 1 до 4 увлажняют водным раствором ингредиента 5 так, чтобы получилась однородная масса и гранулируют после высушивания при пониженном давлении. Добавляют ингредиент 6 и гранулы прессуют при помощи оборудования для изготовления таблеток, получая 1000 таблеток, каждая из которых содержит 10 мг активного соединения I.

Соединение формулы (I), как было определено выше, вводили по клиническим показаниям млекопитающим животным, включая человека, как оральным, так и парентеральным путем. Введение оральным путем является предпочтительным, как более удобный способ, исключая возможную боль и раздражение при инъекции. Однако, в случае когда больной не может глотать лекарство, или при нарушении всасывания после орального введения в результате заболевания или другого нарушения, необходимо вводить лекарство парентерально. При любом пути введения, дозировка должна быть в диапазоне от приблизительно 0,10 до приблизительно 200 мг/кг веса тела субъекта в день, или, предпочтительно, от приблизительно 0,10 до приблизительно 30 мг/кг веса тела в день, назначаемой в один прием, или разделена на несколько приемов. Однако, оптимальная дозировка для индивидуального больного, приводящая к лечебному эффекту, должна быть определена врачом, обычно вначале вводят более

низкие дозы, после чего дозу увеличивают для определения подходящей дозировки.

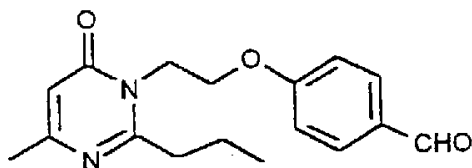
Фармацевтически пригодные носители включают твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Активное соединение всегда присутствует в таких фармацевтических композициях в достаточных количествах для обеспечения требуемой дозировки в диапазоне, указанном выше. Так, для орального введения эти соединения могут быть объединены с подходящим твердым или жидким носителем или разбавителем для образования капсул, таблеток, порошков, сиропов, растворов, суспензий и им подобных. Фармацевтические композиции могут содержать, если требуется, дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, подсластители, наполнители и им подобные. Для парентерального введения, соединения могут быть объединены со стерильной водой или органической средой для образования растворов и суспензий для инъекций. Например, могут быть использованы растворы в кунжутном или арахисовом масле, водном пропиленгликоле и им подобные, также как и водные растворы водорастворимых, фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислоты, или солей с основаниями этих соединений. Пригодные для инъекций растворы готовят способом, позволяющим их введение внутривенно, внутривнутрино, подкожно или внутримышечно, внутримышечное введение наиболее предпочтительно для человека.

Изобретение объясняется подробно в примерах, приведенных ниже, которые приводятся только как иллюстрация и поэтому не могут быть истолкованы, как ограничивающие область притязаний изобретения.

## СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 1

4-[2-[4-Метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]

этокси]бензальдегид:



К перемешиваемой суспензии NaH (570 мг, 22,57 ммоль, 95%) в безводном ДМФ (35 мл) при 25°C добавили раствор 4-метил-2-пропил-1,6-дигидро-6-пиримидона (2,64 г, 17,36 ммоль) в безводном ДМФ. После прекращения бурного выделения газа, добавили безводный LiBr (3,51 г, 40,0 ммоль), с последующим добавлением 4-[2-бромэтокси]бензальдегида (4,37 г, 19,08 ммоль) в безводном ДМФ при той же температуре. Реакционную смесь погружали в предварительно нагретую до 70°C масляную баню и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду и экстрагировали (EtOAc) этилацетатом. Объединенную фракцию этилацетатных экстрактов промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Сырое соединение хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента 3:7 EtOAc - петролейный эфир для получения названного соединения (1,61 г, 31%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,80 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,72 Гц, 2H), 6,95 (d, J=8,72 Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,45 (t, J=5,30 Гц, 2H), 4,35 (t, J=5,30 Гц, 2H), 2,92 (t, J=7,50 Гц, 2H), 2,25

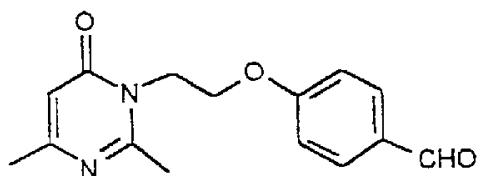


(s, 3H), 1,92-1,7 (m, 2H), 1,20 (t, J=7,50Гц, 3H).

### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 2

4-[2-[2,4-Диметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]

бензальдегид:



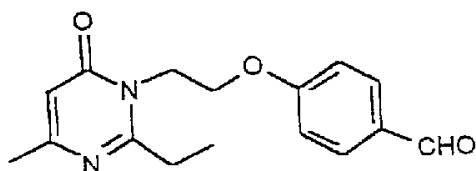
Названное соединение (0,8 г, 30%) готовили из 2,4-диметил-1,6-дигидро-6-пиримидона (1,3 г, 10,48 ммоль) и 4-[2-бромэтокси]бензальдегида (2,4 г, 10,48 ммоль) в присутствии основания  $K_2CO_3$  (2,89 г, 20,96 ммоль) способом, аналогичном способу приготовления 1.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,90 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,70 Гц, 2H), 7,02 (d, J=8,70 Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,50-4,30 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 3

4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]

этокси]бензальдегид:

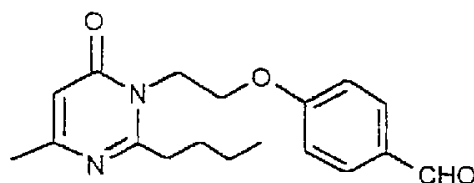


Названное соединение (1,7 г, 42%) готовили из 2-этил-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидона (2,0 г, 14,49 ммоль), 4-[2-бромэтокси]бензальдегида (3,32 г, 14,49 ммоль), LiBr (2,9 г, 33,33 ммоль) и NaN (0,45 г, 18,84 ммоль) в качестве основания, способом, подобным описанному в способе приготовления 1.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,90 (s, 1H), 7,80 (d,  $J=8,70$  Гц, 2H), 6,98 (d,  $J=8,70$  Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,52-4,25 (m, 4H), 3,02 (q,  $J=7,40$  Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (t,  $J=7,40$  Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 4

4-[2-[2-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегид

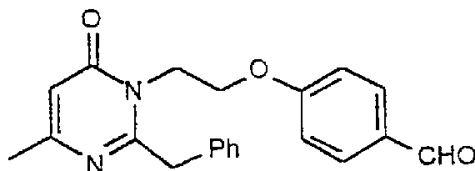


Названное соединение (1,1 г, 25%) готовили из 2-бутил-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидона (2,3 г, 13,85 ммоль), 4-[2-бромэтокси]бензальдегида (3,17 г, 13,85 ммоль) в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,82 г, 27,7 ммоль) в качестве основания, способом, подобным описанному в Способе приготовления 1.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,90 (s, 1H), 7,84 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 6,98 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,52-4,30 (m, 4H), 2,96 (t,  $J=7,47$  Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,01 (t,  $J=7,47$  Гц, 3H).

СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 5

4-[2-[2-Бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегид:

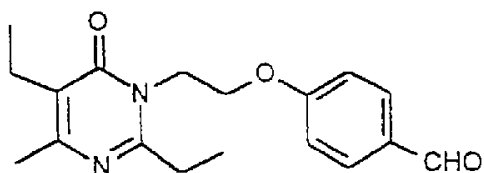


Названное соединение (2,0 г, 20,6%) готовили из 2-бензил-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидона (5,6 г, 28,0 ммоль), 4-[2-бромэтокси]бензальдегида (17,05 г, 30,01 ммоль) в присутствии 95% NaH (873 мг, 35,0 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описанному в Способе приготовления 1.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,89 (s, 1H), 7,83 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 7,45-7,15 (m, 5H), 6,98 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,70 (t,  $J=4,71$  Гц, 2H), 4,30 (t,  $J=4,71$  Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 6

4-[2-[2,5-Диэтил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегид:

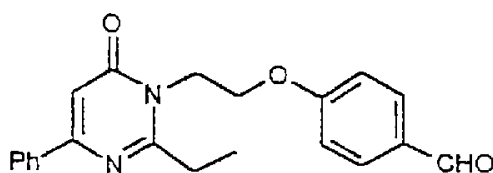


Названное соединение (1,42 г, 28%) готовили из 2,5-диэтил-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидона (2,70 г, 16,26 ммоль) и 4-[2-бромэтокси]бензальдегида (4,09 г, 17,86 ммоль) в присутствии 95% NaH (508 мг, 20 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описанному в Способе приготовления 1.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,88 (s, 1H), 7,82 (d,  $J=8,62$  Гц, 2H), 6,97 (d,  $J=8,62$  Гц, 2H), 4,50-4,20 (m, 4H), 2,95 (q,  $J=7,47$  Гц, 2H), 2,52 (q,  $J=7,47$  Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,34 (t,  $J=7,47$  Гц, 3H), 1,09 (t,  $J=7,47$  Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 7

4-[2-[2-Этил-4-фенил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]-этокси]бензальдегид:



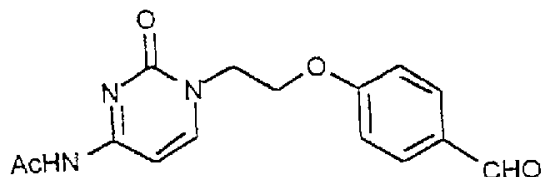
Названное соединение (2,0 г, 44%) готовили из 2-этил-4-фенил-1,6-дигидро-6-пиримидона (2,6 г, 13,0 ммоль), 4-[2-бромэтокси]бензальдегида (2,97 г, 13,0 ммоль) и LiBr (2,59 г, 29,9 ммоль) в присутствии NaH, в качестве основания, (0,4 г, 16,9 ммоль) способом, подобным описанному в Способе приготовления 1.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,89 (s, 1H), 8,10-7,95 (m, 2H), 7,83 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 6,98 (d,  $J=8,72$  Гц,

2H), 6,78 (s, 1H), 4,60-4,40 (m, 4H), 3,08 (q, J=7,30 Гц, 2H), 1,48 (t, J=7,30 Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 8

4-[2-[4-N-Ацетиламино-2-оксо-1,2-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегид:

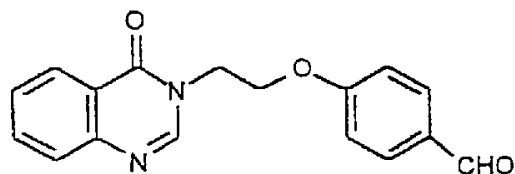


Названное соединение (1,8 г, 66%) готовили из 4-ацетил-амино-1,2-дигидро-2-пиримидона (1,8 г, 11,9 ммоль) и 4-[2-бромэтокси]бензальдегида (2,72 г, 11,9 ммоль) в присутствии  $K_2CO_3$  (3,28 г, 23,8 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описанному в Способе приготовления 1.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,90 (s, 1H), 8,70 (bs, 1H,  $D_2O$  взаимозаменяемые), 7,85 (d, J=8,70 Гц, 2H), 7,75 (d, J=7,80 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,80 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,70 Гц, 2H), 4,40-4,20 (m, 4H), 2,30 (s, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 9

4-[2-[4-Оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]бензальдегид:



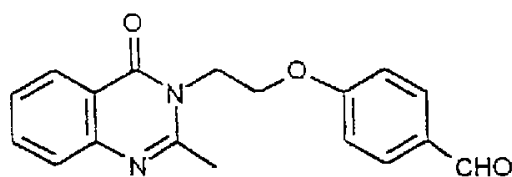
Названное соединение (1,5 г, 73%) готовили из 4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (1,03 г, 7,05 ммоль) и 4-[2-бромэток-си]бензальдегида (1,77 г, 7,7 ммоль) в присутствии  $K_2CO_3$  (2,0 г, 14,5 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описан-ному в Способе приготовления 1.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,88 (s, 1H), 8,32 (d,  $J=7,88$  Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88-7,70 (m, 2H), 7,82 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 7,60-7,42 (m, 1H), 7,00 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 4,55-4,25 (m, 4H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 10

4-[2-[2-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]

бензальдегид:



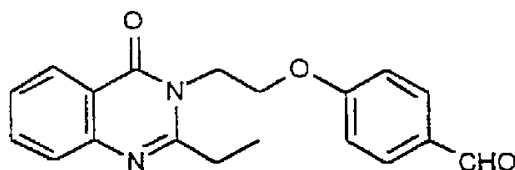
Названное соединение (0,6 г, 39%) готовили из 2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (0,8 г, 5 ммоль) и 4-[2-бромэток-си]бензальдегида (1,37 г, 6 ммоль) в присутствии  $K_2CO_3$  (1,38 г, 10,0 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описан-ному в Способе приготовления 1.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,85 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,84-7,72 (m, 3H), 7,59-7,41 (m, 2H), 7,10 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 2H), 2,76 (s, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 11

4-[2-[2-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]

бензальдегид:



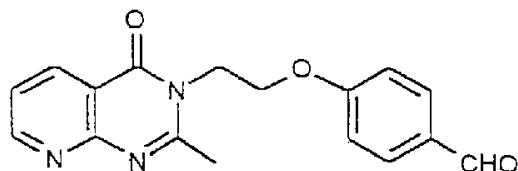
Названное соединение (5,0 г, 27%) готовили из 2-этил-4-оксо-3,3-дигидрохиназолина (9,2 г, 57,5 ммоль) и 4-[2-бром-этокси]бензальдегида (14,5 г, 69,0 ммоль) в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14,6 г, 115,0 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описанному в Способе приготовления 1.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,86 (s, 1H), 8,14 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,65-7,45 (m, 2H), 7,13 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 3,07 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 1,37 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 12

4-[2-[8-Аза-2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]

этокси]бензальдегид:



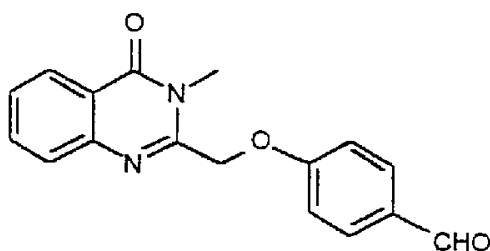
Названное соединение (0,26 г, 41%) готовили из 8-аза-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (0,33 г, 2,0 ммоль), 4-[2-бромэток-си]бензальдегида (0,52 г, 2,25 ммоль) в присутствии  $K_2CO_3$  (0,57 г, 4,1 ммоль), в качестве основания, способом подобным описанному в Способе приготовления 1.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,87 (s, 1H), 9,02-8,90 (m, 1H), 8,58 (d,  $J=7,30$  Гц, 1H), 7,82 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 7,48-7,35 (m, 1H), 6,97 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 4,58 (t,  $J=4,72$  Гц, 2H), 4,43 (t,  $J=4,72$  Гц, 2H), 2,91 (s, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 13

4-[[3-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]

бензальдегид:



Смесь 4-гидроксibenзальдегида (3,21 г, 26,3 ммоль) и  $K_2CO_3$  (3,64 г, 26,3 ммоль) в безводном ДМФ (50 мл) перемешивали в течение 15 мин при 30°C. К вышеназванной перемешиваемой смеси добавили раствор 2-хлорметил-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (5,0 г, 24,0 ммоль) и перемешивали еще в



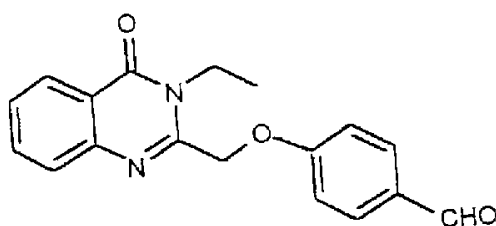
течение 90 минут при той же температуре. Реакционную смесь разводили этилацетатом (EtOAc) (200 мл), промывали водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3x50 мл), а затем рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали для получения названного соединения (5,08 г, 72%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,89 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,85 (d,  $J=8,71$  Гц, 2H), 7,80-7,62 (m, 2H), 7,52 (t,  $J=7,81$  Гц, 1H), 7,19 (d,  $J=8,71$  Гц, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 14

4-[[3-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]

бензальдегид



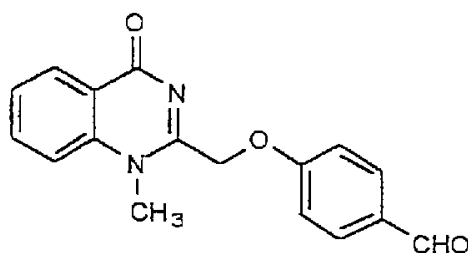
Названное соединение (4,24 г, 88%) готовили из 2-хлор-метил-3-этил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (3,5 г, 15,7 ммоль) и 4-гидроксibenзальдегида (2,10 г, 17,21 ммоль) в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,38 г, 17,26 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описанному в Способе приготовления 13.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,91 (s, 1H), 8,31 (d,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 7,82-7,68 (m, 2H), 7,65-7,45 (m, 1H), 7,22 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,28 (q,  $J=7,06$  Гц, 2H), 1,41 (t,  $J=7,06$  Гц, 3H).

## СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 15

4-[[1-Метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]

бензальдегид:



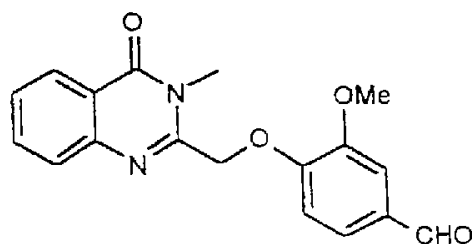
Названное соединение (364 мг, 65%) готовили из 2-хлор-метил-1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохиназолина (416 мг, 2,0 ммоль) и 4-гидроксибензальдегида (244 мг, 2,0 ммоль) в присутствии  $K_2CO_3$  (276 мг, 2,0 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описанному в Способе приготовления 13.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,88 (s, 1H), 8,34 (d,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,83 (d,  $J=8,71$  Гц, 2H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 7,22 (d,  $J=8,71$  Гц, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

## СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 16

3-Метокси-4-[[3-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]

метокси]бензальдегид:

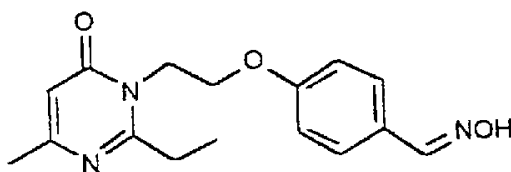


Названное соединение (250 мг, 77%) получали из 2-хлор-метил-3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (209 мг, 1,0 ммоль) и ванилина (4-окси-3-метоксибензальдегида) (167 мг, 1,1 ммоль) в присутствии  $K_2CO_3$  (276 мг, 2,0 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описанному в Способе приготовления 13.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,88 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,30$  Гц, 1H), 7,80-7,62 (m, 2H), 7,58-7,39 (m, 2H), 7,26 (d,  $J=8,30$  Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 17

4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегид оксим:



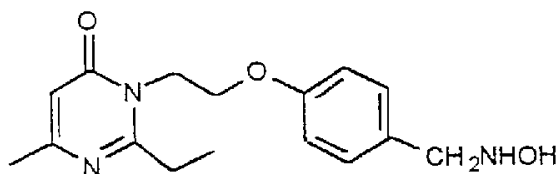
К перемешанному раствору хлоргидрата гидроксиламина (10,0 г, 143 ммоль) и тригидрата ацетата натрия (20,0 г, 146,9 ммоль) в воде (100 мл) добавили горячий раствор 4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегида (5,72 г, 20,0 ммоль) (полученного по способу приготовления 3) в этаноле (100 мл). Реакционную смесь погружали в нагретую масляную баню (95°C) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до объема, при котором кристаллы оксима начинают выпадать, смесь выдерживали в течение от 30 мин до 1 часа при 25°C. Образовавшиеся кристаллы затем отфильтровывали, промывали водой и высушивали для

получения названного соединения (5,42 г, 90%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  10,56 (s, 1H, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  обменываемые), 8,08 (s, 1H), 7,55 (d,  $J=8,56$  Гц, 2H), 6,88 (d,  $J=8,56$  Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,40-4,28 (m, 2H), 3,05 (q,  $J=7,06$  Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (t,  $J=7,06$  Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 18

4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензилгидроксиламин:



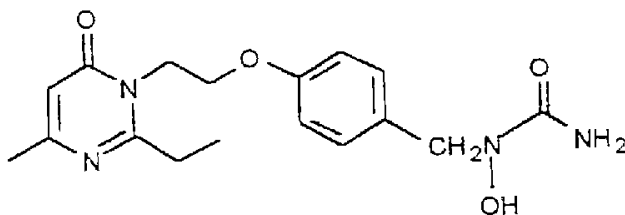
К перемешанному раствору 4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегидоксима (301 мг, 1,0 ммоль) (полученного по способу приготовления 17) в смеси метанола (7 мл) и ТГФ (3 мл) добавили 4N HCl (2 мл) в диоксане при 30°C и перемешивали в течение 10 минут при той же температуре. Реакционную смесь подщелачивали до pH 9 1N NaOH и экстрагировали этилацетатом (EtOAc) (3x10 мл). Объединенную фракцию органических экстрактов промывали рассолом и высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали для получения названного соединения (272 мг, 90%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 6,80 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,35-4,20

(m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,01 (q, J=7,56 Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,56 Гц, 3H).

### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 19

N-[4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензил]-N-гидроксимочевина:

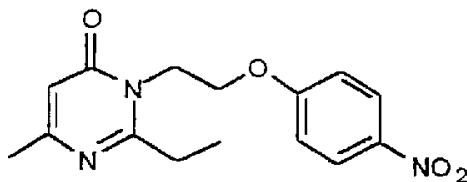


К перемешиваемому раствору 4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензилгидроксиламина (303 мг, 1,0 ммоль) (полученного по способу приготовления 18) в смеси воды (2 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавили раствор KOCN (343 мг, 3,0 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивали в течение 1 часа при 30°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенную фракцию органических экстрактов промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения этого соединения (295 мг, 85%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18 (d, J=8,65 Гц, 2H), 6,90 (d, J=8,65 Гц, 2H), 6,60 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 6,15 (s, 1H), 5,85 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 4,70 (s, 2H), 4,50 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,22-4,10 (m, 2H), 2,92 (q, J=7,56 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,56 Гц, 3H).

СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 20

4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]нитробензол:

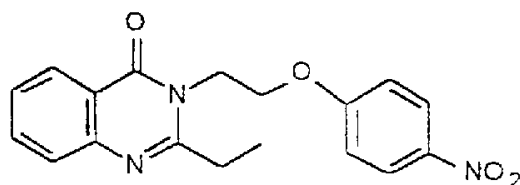


Названное соединение (5,2 г, 25%) готовили из 2-этил-4-метил-1,6-дигидро-6-пиримидона (7,65 г, 55,43 ммоль), 4-[2-бромэтокси]нитробензола (15,0 г, 60,97 ммоль), LiBr (11,09 г, 127,49 ммоль) и 60% NaN (2,76 г, 72,06 ммоль), в качестве основания, способом, подобным способу приготовления 1.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,20 (d,  $J=8,81$  Гц, 2H), 6,94 (d,  $J=8,81$  Гц, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,55-4,42 (m, 2H), 4,42-4,34 (m, 2H), 2,99 (q,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (t,  $J=7,4$  Гц, 3H).

СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 21

4-[2-[2-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]нитробензол:

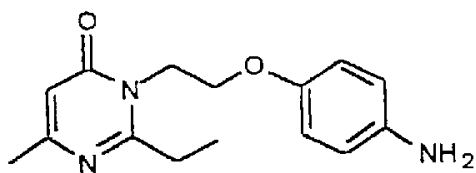


Названное соединение (1,246 г, 64%) было приготовлено из 2-этил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (1,0 г, 5,7 ммоль) и 4-[2-бромэтокси]нитробензола (1,696 г, 6,8 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,58 г, 11,49 ммоль), в качестве основания, по способу, подобному способу приготовления 1.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,24 (d, J=7,93 Гц, 1H), 8,18 (d, J=9,20 Гц, 2H), 7,82-7,61 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,93 Гц, 1H), 6,94 (d, J=9,20 Гц, 2H), 4,58 (t, J=4,82 Гц, 2H), 4,44 (t, J=4,82 Гц, 2H), 3,09 (q, J=7,38 Гц, 2H), 1,46 (t, J=7,38 Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 22

4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]анилин:



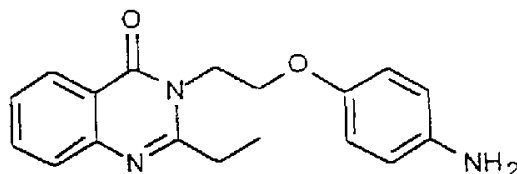
Раствор 4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]нитробензола (1,0 г, 3,3 ммоль) (полученного по способу приготовления 20) в 1,4-диоксане (20 мл) восстанавливали водородом в присутствии 10% палладия на древесном угле (100 мг) при 30 psi (2,109 кг/см<sup>2</sup>) в течение 16 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали диоксаном и высушивали выпариванием при пониженном давлении для получения названного соединения (625мг, 70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,78-6,52 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 4,38 (t, J=4,98 Гц, 2H), 4,19 (t, J=4,98 Гц, 2H), 2,99 (q, J=7,47

Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,47 Гц, 3H).

### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 23

4-[2-[2-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]  
этокси]анилин

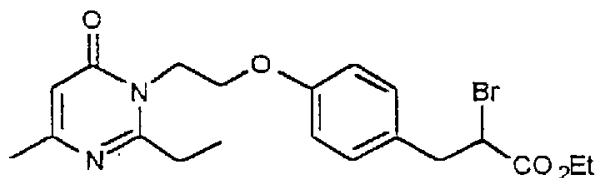


Названное соединение (1,107 г, 98%) было приготовлено из 4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]нитробензола (1,246 г, 3,67 ммоль) (полученного по способу приготовления 21) способом, подобным способу приготовления 22.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,24 (d, J=7,93 Гц, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,93 Гц, 1H), 6,80-6,50 (m, 4H), 4,51 (t, J=5,19 Гц, 2H), 4,24 (t, J=5,19 Гц, 2H), 3,10 (q, J=7,34 Гц, 2H), 1,42 (t, J=7,34 Гц, 3H).

### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 24

Этил 2-бром-3-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенил]пропионат:



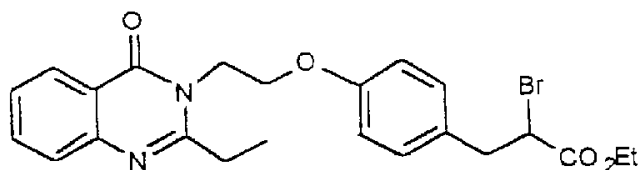


К перемешанному раствору 4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]анилина (2,80 г, 10,26 ммоль) (полученного способом приготовления 22) в ацетоне (10 мл) добавляли водный HBr (47%, 1 мл) и перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Затем к реакционной смеси добавляли медленно по каплям раствор NaNO<sub>2</sub> (850 мг, 12,30 ммоль) в воде (1,7 мл) при 0°C и перемешивание продолжали в течение следующих 30 минут при той же температуре. Затем к реакционной смеси добавляли этилакрилат (6,77 мл, 62,0 ммоль) и нагревали до 30°C. Добавляли каталитическое количество йодида меди(II) (20 мг) одной порцией, и реакционную смесь перемешивали далее в течение 1 часа при 30°C. Ацетон удаляли при пониженном давлении и конечный остаток экстрагировали этилацетатом (EtOAc) (3x10 мл). Объединенную фракцию этилацетатных экстрактов промывали разбавленным раствором NH<sub>3</sub>, водой, затем рассолом; высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения сырого соединения, которое очищали путем испарительной хроматографии, с использованием 40% EtOAc/петролейный эфир в качестве элюента, для получения названного соединения (2,47 г, 55%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,11 (d, J=8,63 Гц, 2H), 6,78 (d, J=8,63 Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 4,30-4,02 (m, 5H), 3,38 (dd, J=13,72, 8,31 Гц, 1H), 3,17 (dd, J=13,72, 7,06 Гц, 1H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,47 Гц, 3H), 1,24 (t, J=7,05 Гц, 3H).

## СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 25

Этил 2-бром-3-[4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенил]пропионат:

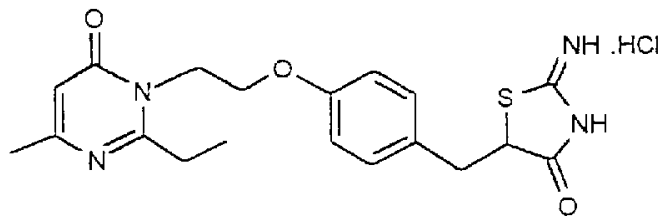


Названное соединение (671 мг, 55%) было приготовлено из 4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]анилина (800 мг, 2,58 ммоль) (полученного по способу приготовления 23),  $\text{NaNO}_2$  (214 мг, 3,1 ммоль) и этилакрилата (1,7 мл, 1,574 г, 15,74 ммоль) по способу, подобному описанному в Способе приготовления 24.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J=7,88$  Гц, 1H), 7,80-7,55 (m, 2H), 7,52-7,30 (m, 1H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,77 (d,  $J=8,71$  Гц, 2H), 4,52 (t,  $J=5,03$  Гц, 2H), 4,45-4,30 (m, 1H), 4,30 (t,  $J=5,03$  Гц, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,35 (dd,  $J=14,12, 8,71$  Гц, 1H), 3,20-3,00 (m, 3H), 1,43 (t,  $J=7,34$  Гц, 3H), 1,20 (t,  $J=7,34$  Гц, 3H).

## СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 26

5-[4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил-2-иминотиазолидин-4-он гидрохлорид:

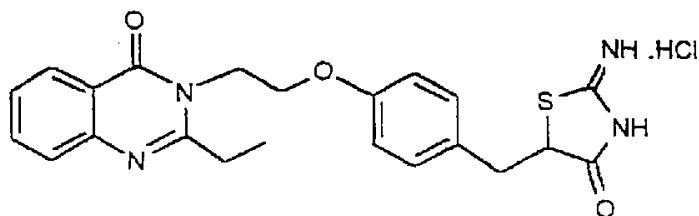


Смесь этил 2-бром-3-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенил]пропионата (1,7 г, 3,89 ммоль) (полученного по способу приготовления 24), расплавленного ацетата натрия (637 мг, 7,78 ммоль) и тиомочевины (592 мг, 7,78 ммоль) в этаноле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и образовавшийся в результате этого твердый осадок фильтровали и высушивали для получения названного соединения (1,35 г, 89%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,12 (d,  $J=8,59$  Гц, 2H), 6,76 (d,  $J=8,59$  Гц, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,50-4,30, (m; 3H), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,40 (dd,  $J=14,11, 3,74$  Гц, 1H), 2,98 (q,  $J=7,47$  Гц, 2H), 2,85 (dd,  $J=14,11, 9,43$  Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (t,  $J=7,47$  Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 27

5-[4-[2-[2-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]-2-иминотиазолидин-4-он гидрохлорид:

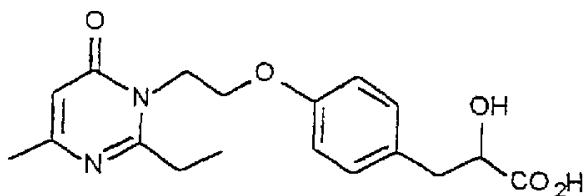


Названное соединение (329 мг, 78%) было приготовлено из этил-2-бром-3-[4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]-этокси]фенил]пропионата (473 мг, 1,0 ммоль) (полученного по способу приготовления 25), ацетата натрия (164 мг, 2,0 ммоль) и тиомочевины (152 мг, 2,0 ммоль) способом, подобным описанному в Способе приготовления 26.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,12 (d,  $J=7,88$  Гц, 1H), 7,80 (t,  $J=7,03$  Гц, 1H), 7,62 (d,  $J=7,88$  Гц, 1H), 7,49 (t,  $J=7,03$  Гц, 1H), 7,12 (d,  $J=7,58$  Гц, 2H), 6,84 (d,  $J=7,58$  Гц, 2H), 4,50 (dd,  $J=9,43, 3,72$  Гц, 1H), 4,46 (t,  $J=5,31$  Гц, 2H), 4,25 (d,  $J=5,31$  Гц, 2H), 3,25 (dd,  $J=14,11, 3,72$  Гц, 1H), 3,04 (q,  $J=7,17$  Гц, 2H), 2,81 (dd,  $J=14,11, 9,43$  Гц, 1H), 1,31 (t,  $J=7,19$  Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 28

3-[4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенил]-2-гидропропионовая кислота:

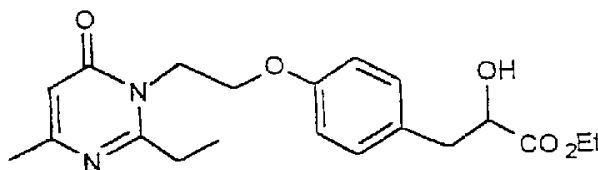


Смесь этил 2-бром-[3-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил-этокси]фенил]пропионата (438 мг, 1,0 ммоль (полученного по способу приготовления 24), гидроксида натрия) (44 мг, 1,1 ммоль) и карбоната кальция (100 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (3 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 4 2N HCl, и затем экстрагировали этилацетатом (ЕТАс) (2x10 мл). Объединенную фракцию органических экстрактов промывали рассолом, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения названного соединения (92 мг, 27%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7,12 (d, J=8,61 Гц, 2H), 6,78 (d, J=8,61 Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 3H), 3,10-2,60 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,20 Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 29

Этил 3-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенил]-2-гидроксипропионат:



#### СПОСОБ А

Раствор 3-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенил]-2-гидроксипропионовой кислоты (346 мг,

1,0 ммоль) (полученной по способу приготовления 28) в этаноле (3 мл), содержащий концентрированную хлористоводородную кислоту (0,1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (EtOAc) (2x10 мл). Объединенную фракцию органических экстрактов промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения названного соединения (97 мг, 26%).

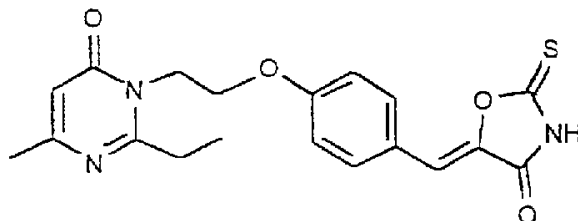
### СПОСОБ В

Смесь этил 2-бром-3-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенил]пропионата (1,0 мг, 2,28 ммоль) (полученного по способу приготовления 24), формамида (225 мкл) и воды (45 мкл, 45 мг, 2,5 ммоль) нагревали при 160°C в течение 3 часов. После этого добавили воду (45 мкл) и перемешивали в течение 2 часов при 175°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (10 мл), промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения неочищенного соединения, которое очищали путем испарительной хроматографии для получения названного соединения (306 мг, 36%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,11 (d, J=8,62 Гц, 2H), 6,77 (d, J=8,62 Гц, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,50-4,31 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 5H), 3,10-2,80 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,40-1,15 (m, 6H).

## СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 30

5-[4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметиле-  
н]-2-тио-1,3-оксазолидин-4-он:

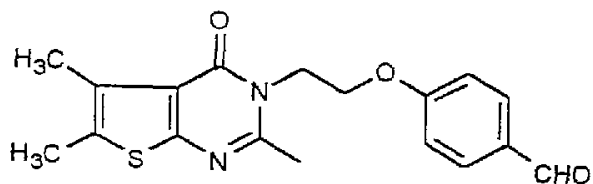


Однородную смесь 4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегида (286 мг, 1,0 ммоль) (полученного по способу приготовления 3), 2-тио-1,3-оксазолидин-4-она (175 мг, 1,5 ммоль) и безводного ацетата натрия (246 мг, 3,0 ммоль) нагревали при 120°C при пониженном давлении (2,0 торр.) в течение 90 мин. После охлаждения, реакционную смесь вливали в смесь этилацетата (80 мл) и воды (20 мл) и перемешивали в течение 30 мин, водную фазу отделяли и подкисляли до pH 4 2N HCl. Отделившийся осадок фильтровали и высушивали для получения названного соединения (207 мг, 54%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (d, J=8,62 Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,62 Гц, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,50-4,30 (m, 4H), 2,98 (q, J=7,47 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,47 Гц, 3H).

## СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 31

4-[2-[2,5,6-Триметил-4-оксо-3,4-дигидро-тиено-  
[2,3-d ] пиримидин-3-ил]этокси]бензальдегид



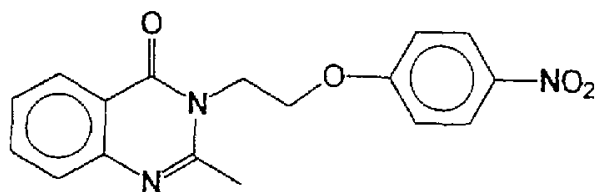
Названное соединение (5,04 г, 27%) было приготовлено из 2,5,6-триметил-4-оксо-тиенс пириимидина (10,59 г, 54,6 ммоль), 4-[2-бромэтоксид]бензальдегида (12,82 г, 56 ммоль) и  $K_2CO_3$  (15,04 г, 109 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описанному в Способе приготовления 1.

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,88 (s, 1H), 7,82 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 6,98 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 4,60-4,30 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 32

4-[2-[2-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]

этоксид]нитробензол:



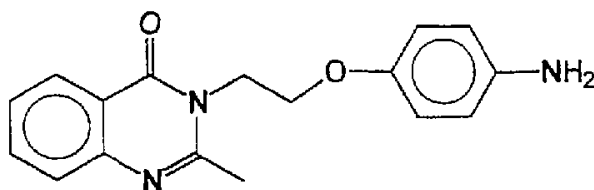
Названное соединение (1,2 г, 60%) было приготовлено из 2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (1,0 г, 6,25 ммоль), 4-[2-бромэтоксид]нитробензола (1,69 г, 6,9 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1,73 г, 12,5 ммоль), в качестве основания, по способу, подобному описанному в Способе приготовления I.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,24 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 8,18 (d,  $J=9,22$  Гц, 2H), 7,75 (t,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,46 (t,  $J=7,50$  Гц, 1H), 6,94 (d,  $J=9,22$  Гц, 2H), 4,58 (t,  $J=4,98$  Гц, 2H), 4,46 (t,  $J=4,98$  Гц, 2H), 2,82 (s, 3H).

### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 33

4-[2-[2-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]  
этокси]анилин:

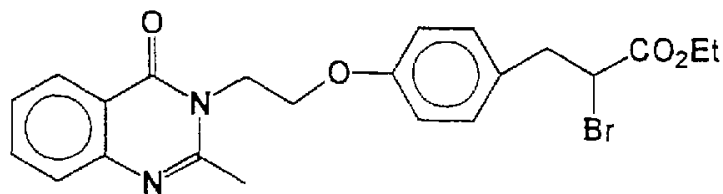


Названное соединение (9,07 мг, 99%) было приготовлено из 4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]нитробензола (1,0 г, 3,1 ммоль) (полученного по способу приготовления 32) способом, подобным описанному в Способе приготовления 22.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,24 (d,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,69 (t,  $J=4,13$  Гц, 1H), 7,62 (d,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,43 (t,  $J=7,50$  Гц, 1H), 6,64 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,6 (d,  $J=8,80$  Гц, 2H), 4,49 (t,  $J=4,98$  Гц, 2H), 4,26 (t,  $J=4,98$  Гц, 2H), 2,81 (s, 3H).

### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 34

Этил 2-бром-3-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенил]пропионат:

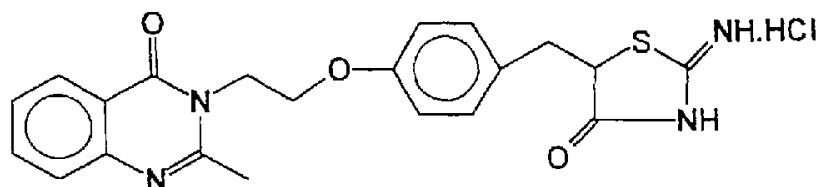


Названное соединение (3,4 г, 58%) было приготовлено из 4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]анилина (3,75 г, 12,7 ммоль) (полученного по способу приготовления 33),  $\text{NaNO}_2$  (955 мг, 13,8 ммоль) и этилакрилата (8,2 мл, 7,62 г, 76,2 ммоль) способом, подобным описанному в Способе приготовления 24.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,43 (t,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,31 (d,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J=7,50$  Гц, 1H), 6,85-6,70 (m, 2H), 4,53 (t,  $J=4,98$  Гц, 2H), 4,33 (t,  $J=4,98$  Гц, 2H), 4,31 (dd,  $J=8,71, 3,83$  Гц, 1H), 4,12 (q,  $J=5,80$  Гц, 2H), 3,35 (dd,  $J=14,12, 8,71$  Гц, 1H), 3,13 (dd,  $J=14,12, 3,83$  Гц, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,22 (t,  $J=5,8$  Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 35

5-[4-[2-[2-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]-2-иминотиазолидин-4-он гидрохлорид:

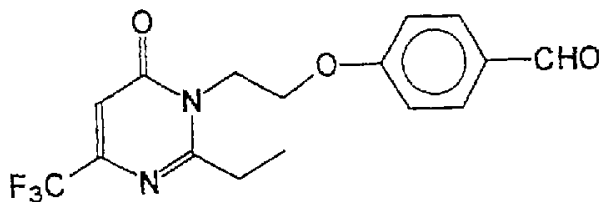


Названное соединение (1,8 г, 60%) было получено из этил 2-бром-3-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этоксифенилпропионата (3,4 г, 7,4 ммоль) (полученного по способу приготовления 34), ацетата натрия (2,0 г, 14,8 ммоль) и тио-мочевины (1,13 г, 14,8 ммоль) по способу, подобному описанному в Способе приготовления 26.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,79 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 8,11 (d,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,80 (t,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,59 (d,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,48 (t,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,12 (d,  $J=8,48$  Гц, 2H), 6,86 (d,  $J=8,48$  Гц, 2H), 4,51 (dd,  $J=9,54, 3,91$  Гц, 1H), 4,44 (t,  $J=4,98$  Гц, 2H), 4,26 (t,  $J=4,98$  Гц, 2H), 3,22 (dd,  $J=14,11, 3,91$  Гц, 1H), 2,82 (dd,  $J=14,11, 9,54$  Гц, 1H), 2,71 (s, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 36

4-[2-[2-Этил-4-трифторметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегид:

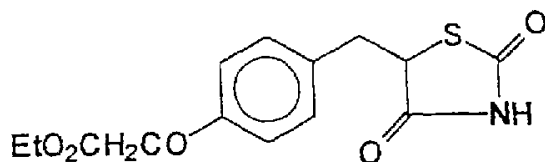


Названное соединение (138 мг, 40%) было приготовлено из 2-этил-4-трифторметил-1,6-дигидро-6-пиримидона (200 мг, 1,04 ммоль) и 4-[2-бромэтокси]бензальдегида (238,5 мг, 1,04 ммоль) в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (287,5 мг, 2,08 ммоль), в качестве основания, способом, подобным описанному в Способе приготовления 1.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,89 (s, 1H), 7,83 (d,  $J=8,67$  Гц, 2H), 6,95 (d,  $J=8,67$  Гц, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,50 (t,  $J=4,66$  Гц, 2H), 4,39 (t,  $J=4,66$  Гц, 2H), 3,1 (q,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1,4 (t,  $J=7,4$  Гц, 3H).

### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 37

Этил [4-[[2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]ацетат:



#### СПОСОБ А

Раствор этил [4-[[2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]ацетата (10 г) в 1,4-диоксане (200 мл) восстанавливали водородом в присутствии 5% палладия на древесном угле (15 г) при давлении 40 пси в течение 24 часов. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат высушивали при пониженном давлении для получения названного соединения (9,5 г, 95%).

#### СПОСОБ В

К магниевой стружке (6,6 г, 0,277 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляли раствор этил [4-[[2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]ацетата (5 г, 16,3 ммоль) в метаноле (50 мл) и перемешивали в течение 12 часов, поддерживая температуру ниже  $50^\circ\text{C}$ , о начале реакции свидетельствовало выделение

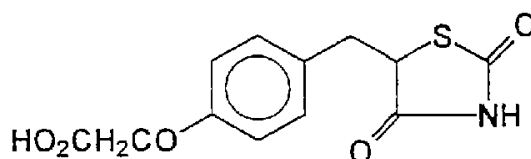
водорода и образование теплоты. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (150 мл), нейтрализовали 10% водным раствором хлористоводородной кислоты, и из раствора экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (150 мл), рассолом (100 мл) и высушивали ( $MgSO_4$ ), а растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле в растворе 2% метанола в дихлорметане для получения названного соединения (2,3 г, 46%, точка плавления 107°C).

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,5 (bs, 1H,  $D_2O$  обмениваемые), 7,20 (d,  $J=8,50$  Гц, 2H), 7,06 (d,  $J=8,50$  Гц, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,53 (dd,  $J=9,39, 3,74$  Гц, 1H), 4,32 (q,  $J=7,20$  Гц, 2H), 3,50 (dd,  $J=14,12, 3,74$  Гц, 1H), 3,14 (dd,  $J=14,12, 9,39$  Гц, 1H), 1,34 (t,  $J=7,17$  Гц, 3H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 38

[4-[[2,4-Диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]

уксусная кислота:



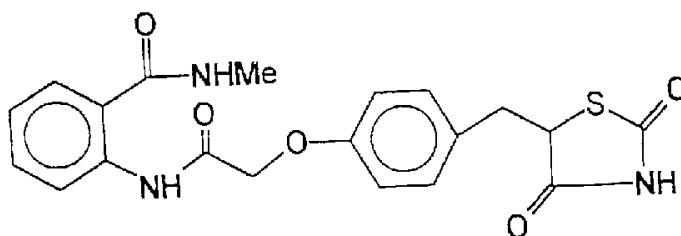
К перемешанному раствору этил [4-[[2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]ацетата (110 г, 0,36 ммоль) в метаноле (0,65 л) добавляли раствор  $Na_2CO_3$  (200 г, 1,88 ммоль) в воде (0,65 л) и перемешивали в течение 5 часов при

25-30°C. После завершения реакции, метанол удаляли при пониженном давлении; воду добавляли к остатку и подкисляли хлористоводородной кислотой. Выпавший белый твердый осадок фильтровали и высушивали для получения названного соединения (80 г, 80%, точка плавления: 181-183°C.

$^1\text{H}$  ЯМР(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,40 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 8,60 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 7,16 (d, J=8,40 Гц, 2H), 6,50 (d, J=8,40 Гц, 2H), 4,87 (dd, J=9,14, 4,20 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,32 (dd, J=14,12, 4,20 Гц, 1H), 3,05 (dd, J=14,12, 9,14 Гц, 1H).

#### СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 39

5-[[4-[N-Метил бензамид-2-ил]аминокарбонил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион:



#### СПОСОБ А

К перемешиваемому раствору [4-[[2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]уксусной кислоты (1,9 г, 6,75 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли триэтиламин (1,876 мл, 1,36 г, 13,48 ммоль), с последующим добавлением (пивалоилхлорида) хлорангидрида триметилуксусной кислоты (0,913 мл, 899 мг, 5,46 ммоль) при 0°C и далее перемешивали в течение 1 часа при 0°C.

Реакционную смесь добавляли к раствору 2-амино-N-метилбензамида (920 мг, 6,13 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) и ксилоле (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Растворители удаляли при пониженном давлении, а продукт реакции очищали для получения названного соединения (2,51 г, 91%), точка плавления = 201-203°C.

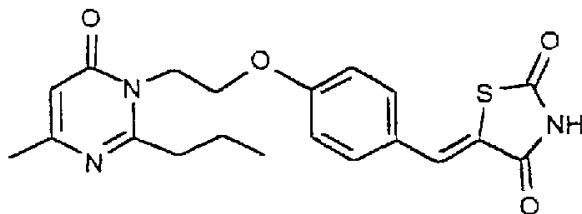
### СПОСОБ В

К перемешиваемому раствору [4-[[2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]уксусной кислоты (1,9 г, 6,75 ммоль) в ксилоле (15 мл) добавляли тионилхлорид (2,46 мл, 4,02 г, 33,75 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток тионилхлорида удаляли при пониженном давлении. Остаток добавляли к раствору 2-амино-N-метилбензамида (920 мг, 6,13 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) и ксилоле (10 мл) и перемешивали в течение 1 часа при 25°C. Растворители удаляли при пониженном давлении, а полученный продукт очищали для получения названного соединения (2,4 г, 86%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 200 МГц):  $\delta$  12,21 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 11,7 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 8,63 (d,  $J=8,30$  Гц, 1H), 7,96 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 7,65 (d,  $J=7,80$  Гц, 1H), 7,47 (t,  $J=7,80$  Гц, 1H), 7,30-6,96 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,48 (dd,  $J=9,6, 3,70$  Гц, 1H), 3,45 (dd,  $J=13,70, 3,70$  Гц, 1H), 3,05 (dd,  $J=13,70, 9,60$  Гц, 1H), 2,94 (d,  $J=3,74$  Гц, 3H).

## ПРИМЕР 1

5-[4-[2-[4-Метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметилен]тиазолидин-2,4-дион:



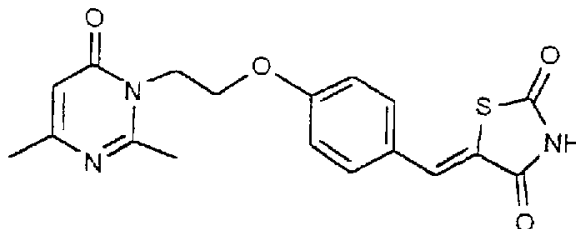
Смесь 4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегида (10 г, 24,5 ммоль) (полученного по способу приготовления 1), тиазолидин-2,4-диона (3,5 г, 30 ммоль), бензойной кислоты (388 мг, 3,18 ммоль) и пиперидина (352 мкл, 303 мг, 3,68 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа с непрерывным удалением воды. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и получившееся в результате кристаллическое соединение фильтровали, промывали водой и высушивали для получения названного соединения (12,3 г, 99%), точка плавления 240-242°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12,40 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменываемые), 7,75 (s, 1H), 7,54 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 7,02 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,45-4,15 (m, 4H), 2,91 (t,  $J=7,65$  Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,65 (m, 2H), 1,06 (t,  $J=7,65$  Гц, 3H).



## ПРИМЕР 2

5-[4-[2-[2,4-Диметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенил метилен]тиазолидин-2,4-дион:

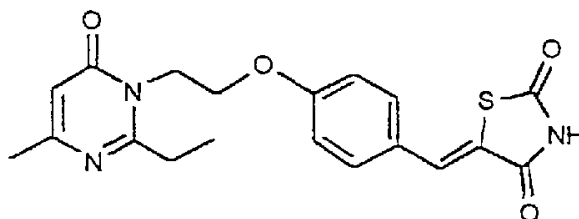


Названное соединение (0,98 г, 95%) было получено из 4-[2-[2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегида (0,8 г, 2,8 ммоль) (полученного по способу приготовления 2) и тиазолидин-2,4-диона (0,344 г, 2,8 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления 235°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,50 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 7,80 (s, 1H), 7,48 (d,  $J=8,40$  Гц, 2H), 6,98 (d,  $J=8,40$  Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,52-4,30 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

## ПРИМЕР 3

5-[4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметиле]н]тиазолидин-2,4-дион:

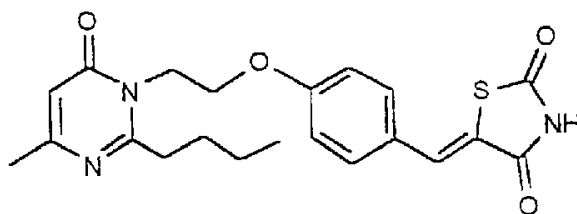


Названное соединение (2,13 г, 92%) было получено из 4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегида (1,7 г, 5,94 ммоль) (полученного по Способу приготовления 3) и тиазолидин-2,4-диона (0,695 г, 5,94 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления=248-250°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12,25 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 7,78 (s, 1H), 7,40 (d,  $J=7,40$  Гц, 2H), 7,0 (d,  $J=7,40$  Гц, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,48-4,24 (m, 4H), 3,0 (q,  $J=6,4$  Гц, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,28 (t,  $J=6,4$  Гц, 3H).

#### ПРИМЕР 4

5-[4-[2-[2-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметилен]тиазолидин-2,4-дион:



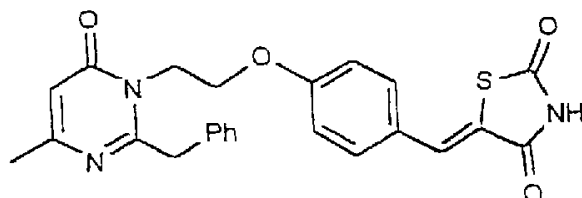
Названное соединение (1,2 г, 83%) было получено из 4-[2-[2-бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегида (1,1 г, 3,5 ммоль) (полученного по способу приготовления 4) и тиазолидин-2,4-диона (410 мг, 3,5 ммоль) по способу, описанному в примере 1, точка плавления 209°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,40 (d,  $J=8,63$  Гц, 2H), 6,95 (d,  $J=8,63$  Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,55-4,22 (m, 4H), 2,95 (t,  $J=7,47$  Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,85-1,60 (m, 2H),

1,60-1,40 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,10 Гц, 3H).

### ПРИМЕР 5

5-[4-[2-[2-Бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметилен]тиазолидин-2,4-дион:

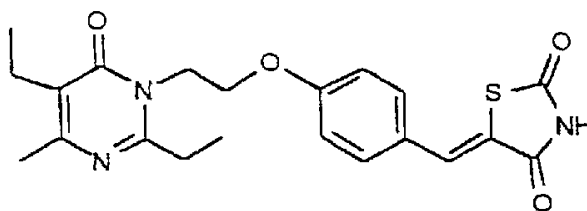


Названное соединение (1,70 г, 66%) было получено из 4-[2-[2-бензил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегида (2,0 г, 5,74 ммоль) (полученного по способу приготовления 5) и тиазолидин-2,4-диона (0,74 г, 6,4 ммоль) по способу, подобному описанному в примере 1, точка плавления 223°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,74 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,71 Гц, 2H), 7,40-7,10 (m, 5H), 6,95 (d, J=8,71 Гц, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,35-4,10 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

### ПРИМЕР 6

5-[4-[2-[2,5-Диэтил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметилен]тиазолидин-2,4-дион:

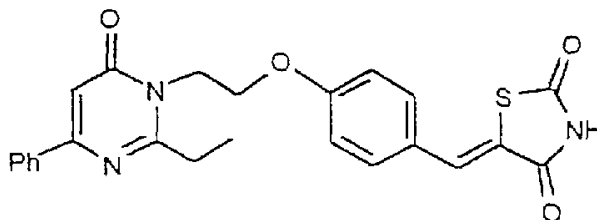


Названное соединение (881 мг, 92%) было получено из 4-[2-[2,5-диэтил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензальдегида (730 мг, 2,32 ммоль) (полученного по способу приготовления 6) и тиазолидин-2,4-диона (451 мг, 2,55 ммоль) способом, описанным в примере 1, точка плавления 252-254°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12,08 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 7,69 (s, 1H), 7,44 (d,  $J=8,58$  Гц, 2H), 6,97 (d,  $J=8,58$  Гц, 2H), 4,50-4,20 (m, 4H), 2,93 (q,  $J=7,43$  Гц, 2H), 2,50 (q,  $J=7,43$  Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,33 (t,  $J=7,43$  Гц, 3H), 1,07 (t,  $J=7,43$  Гц, 3H).

#### ПРИМЕР 7

5-[4-[2-[2-Этил-4-фенил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметилен]тиазолидин-2,4-дион:



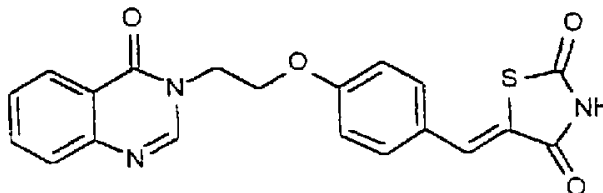
Названное соединение (2,2 г, 88%) было получено из 4-[2-[2-этил-4-фенил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]-бензальдегида (2,09 г, 6,0 ммоль) (полученного по способу приготовления 7) и тиазолидин-2,4-диона (0,702 г, 6,0 ммоль) по способу, подобному описанному в примере 1, точка плавления 234°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12,58 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 8,22-8,05 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,66-7,38 (m, 5H), 7,11 (d,  $J=8,30$  Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,48-4,20 (m, 4H), 3,06 (q,

$J=7,06$  Гц, 2H), 1,35 (t,  $J=7,06$  Гц, 3H).

### ПРИМЕР 8

5-[4-[2-[4-Оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]  
фенилметилен]тиазолидин-2,4-дион:

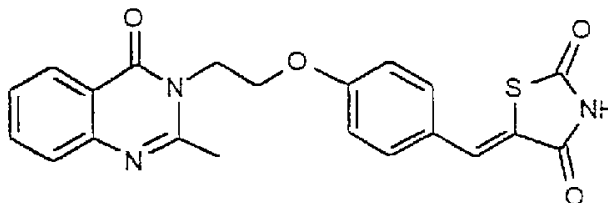


Названное соединение (1,91 г, 84%) было получено из 4-[2-[4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]бензальдегида (1,7 г, 5,78 ммоль) (полученного по способу приготовления 9) и тиазолидин-2,4-диона (678 мг, 5,79 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления 242-244°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12,56 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d,  $J=7,39$  Гц, 1H), 7,84 (t,  $J=7,47$  Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,72-7,50 (m, 2H), 7,54 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 7,11 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 4,40 (s, 4H).

### ПРИМЕР 9

5-[4-[2-[2-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]  
этокси]фенилметилен]тиазолидин-2,4-дион:

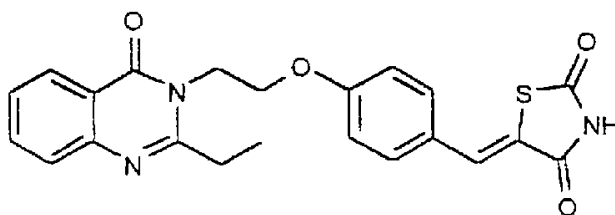


Названное соединение (4,28 г, 93%) было получено из 4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]бензальдегида (3,4 г, 11,04 ммоль) (полученного по способу приготовления 10) и тиазолидин-2,4-диона (1,6 г, 13,8 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления 278°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  12,58 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 8,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,89-7,44 (m, 6H), 7,03 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,42-4,25 (m, 2H), 2,81 (s, 3H).

#### ПРИМЕР 10

5-[4-[2-[2-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметиле]н] тиазолидин-2,4-дион:

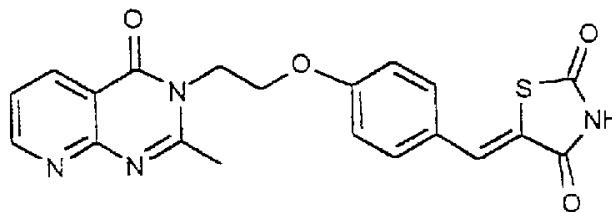


Названное соединение (0,42 г, 92%) было получено из 4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]бензальдегида (0,35 г, 1,08 ммоль) (полученного по способу приготовления II) и тиазолидин-2,4-диона (0,16 г, 1,4 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления 257°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  12,58 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 8,15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,82-7,44 (m, 6H), 7,08 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 2H), 3,08 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,37 (t, J=7,0 Гц, 3H).

### ПРИМЕР 11

5-[4-[2-[8-Аза-2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметилен]тиазолидин-2,4-дион:

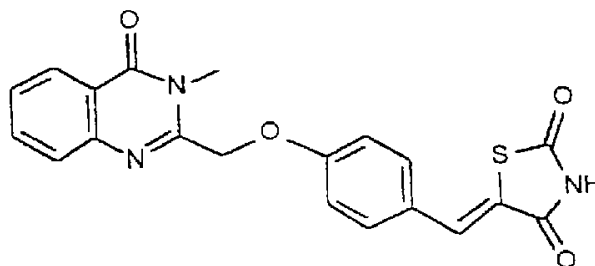


Названное соединение (0,25 г, 68%) было получено из 4-[2-[8-аза-2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]бензальдегида (0,28 г, 0,9 ммоль) (полученного по способу приготовления 12) и тиазолидин-2,4-диона (0,106 г, 0,9 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления 276°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,00-8,90 (m, 1H), 8,51 (d,  $J=7,30$  Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,05 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

### ПРИМЕР 12

5-[4-[[3-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]-фенилметилен]тиазолидин-2,4-дион:

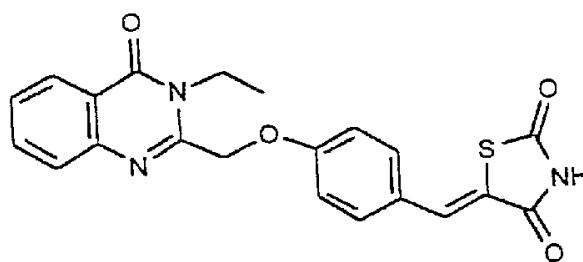


Названное соединение (11,10 г, 96%) было получено из 4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]бензальдегида (9,0 г, 30,61 ммоль) (полученного по способу приготовления 13) и тиазолидин-2,4-диона (3,6 г, 30,61 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления 280°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12,38 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 8,19 (d,  $J=7,47$  Гц, 1H), 7,82-7,60 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,23 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

### ПРИМЕР 13

5-[4-[[3-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметиле]н] тиазолидин-2,4-дион:



Названное соединение (3,3 г, 83%) было получено из 4-[[3-этил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]бензальдегида (3,0 г, 9,74 ммоль) (полученного по способу приготовления 14) и тиазолидин-2,4-диона (1,14 г, 9,74 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления 260-261°C.

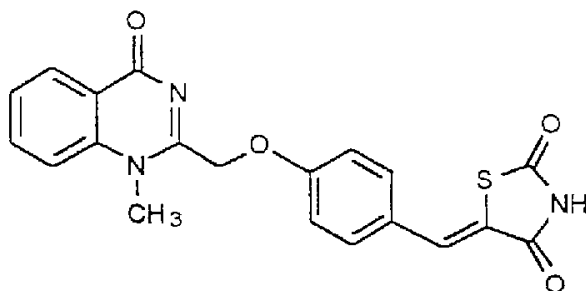
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12,58 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 8,18 (d,  $J=7,88$  Гц, 1H), 7,92-7,74 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74-7,54



(m, 2H), 7,61 (d, J=8,72 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,72 Гц, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,14 (q, J=6,84 Гц, 2H), 1,34 (t, J=6,84 Гц, 3H).

#### ПРИМЕР 14

5-[4-[[1-Метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметиле]н]тиазолидин-2,4-дион:

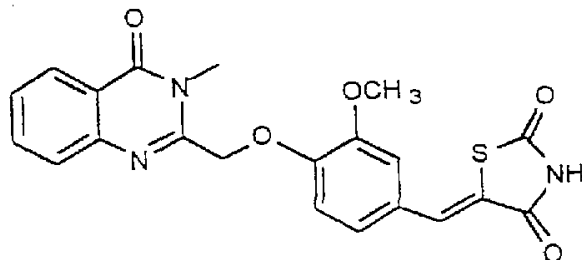


Названное соединение (310 мг, 79%) было получено из 4-[[1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]бензальдегида (294 мг, 1,0 ммоль) (полученного по способу приготовления 15) и тиазолидин-2,4-диона (117 мг, 1,0 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,09 (d, J=7,88 Гц, 1H), 8,00-7,04 (m, 4H), 7,58 (d, J=8,72 Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,72 Гц, 2H), 5,41 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

#### ПРИМЕР 15

5-[3-Метокси-4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметиле]н]тиазолидин-2,4-дион:

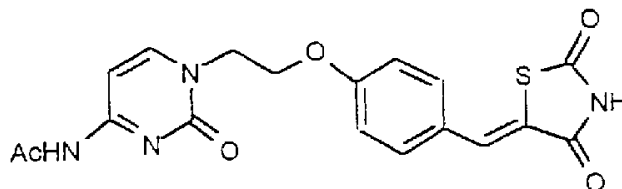


Названное соединение (235 мг, 90%) было получено из 3-метокси-4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинил]метокси]бензальдегида (200 мг, 0,62 ммоль) (полученного по способу приготовления 16) и тиазолидин-2,4-диона (79 мг, 0,68 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления 244-246°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ +CDCl $_3$ ):  $\delta$  12,25 (bs, 1H, D $_2$ O обмениваемые), 8,02 (d, J=7,20 Гц, 1H), 7,82-7,60 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (t, J=7,20 Гц, 1H), 7,38-7,03 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

#### ПРИМЕР 16

5-[4-[2-[4-Ацетиламино-2-оксо-1,2-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметиле]н]тиазолидин-2,4-дион:



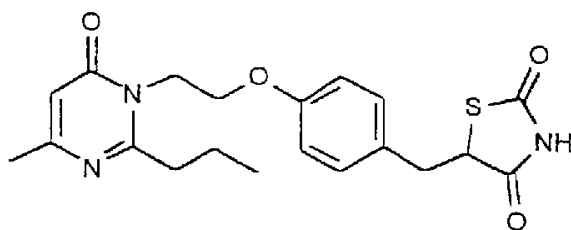
Названное соединение (1,8 г, 81%) было получено из 4-[2-[4-ацетиламино-2-оксо-1,2-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бен-

зальдегида (1,7 г, 5,65 ммоль) (полученного по способу приготовления 8) и тиазолидин-2,4-диона (0,661 г, 5,65 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления 274°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12,56 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 10,85 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 8,11 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (d,  $J=8,30$  Гц, 2H), 7,17 (d,  $J=7,20$  Гц, 1H), 7,11 (d,  $J=8,30$  Гц, 2H), 4,40-4,05 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).

### ПРИМЕР 17

5-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион:



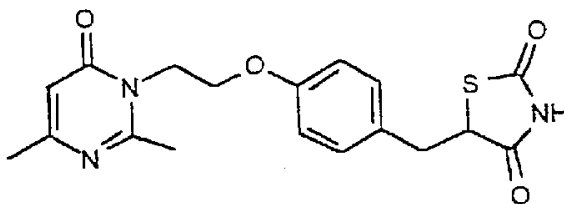
Раствор 5-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (5,0 г, 12,46 ммоль), полученного способом, описанным в примере 1, в 1,4-диоксане (75 мл) восстанавливали водородом в присутствии 10% палладия на древесном угле (12,0 г) при давлении, равном 60 пси в течение 40 часов. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат высушивали выпариванием при пониженном давлении, очищали путем колоночной хроматографии (2:1 EtOAc/петролейный эфир, в качестве элюента) с последующей кристаллизацией

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) для получения названного соединения (4,6 г, 92%), точка плавления 144-146°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,25 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 7,12 (d, J=8,48 Гц, 2H), 6,79 (d, J=7,48 Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,47 (dd, J=9,36, 4,06 Гц, 1H), 4,41 (t, J=4,47 Гц, 2H), 4,26 (t, J=4,47 Гц, 2H), 3,41 (dd, J=14,11, 4,06 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=14,11, 9,36 Гц, 1H), 2,92 (t, J=7,63 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,65 Гц, 3H).

### ПРИМЕР 18

5-[4-[2-[2,4-Диметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион:

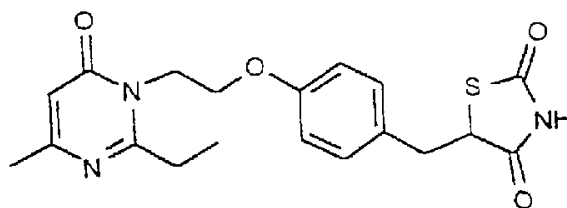


Названное соединение (850 мг, 85%) было получено из 5-[4-[2-[2,4-диметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]-фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (1,0 г) (полученного по способу, описанному в примере 2) способом, подобным описанному в примере 17, точка плавления 170°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 7,14 (d, J=8,30 Гц, 2H), 6,80 (d, J=8,30 Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,50 (dd, J=9,13, 3,73 Гц, 1H), 4,48-4,20 (m, 4H), 3,41 (dd, J=14,12, 3,73 Гц, 1H), 3,13 (dd, J=14,12, 9,13 Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

## ПРИМЕР 19

5-[4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион:



### СПОСОБ А

Названное соединение (820 мг, 82%) было получено из 5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (1,0 г, 2,6 ммоль) (полученного по способу, описанному в примере 3) способом, подобным описанному в примере 17.

### СПОСОБ В

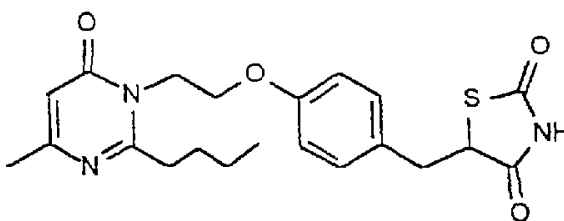
К перемешанному раствору 5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]-2-иминотиазолидин-4-она (1,93 г, 5,0 ммоль) (полученному, как описано в Способе приготовления 26) в этаноле (15 мл) добавили 2N HCl (10 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удалили этанол при пониженном давлении. Водный слой нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (EtOAc) (3x20 мл). Объединенную фракцию органических экстрактов промывали рассолом, высушивали над безвод-

ным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения названного соединения (1,63 г, 84%), которое кристаллизовали из CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-петролейного эфира, точка плавления 148°C. Названное соединение при кристаллизации из MeOH получалось в виде другой полиморфной модификации, точка плавления 155°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,65 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 7,12 (d, J=8,51 Гц, 2H), 6,79 (d, J=8,51 Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,48 (dd, J=9,27, 3,83 Гц, 1H), 4,42 (t, J=4,57 Гц, 2H), 4,26 (t, J=4,57 Гц, 2H), 3,41 (dd, J=14,11, 3,83 Гц, 1H), 3,11 (dd, J=14,11, 9,27 Гц, 1H), 2,99 (q, J=7,47 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,47 Гц, 3H).

#### ПРИМЕР 20

5-[4-[2-[2-Бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил ]тиазолидин-2,4-дион



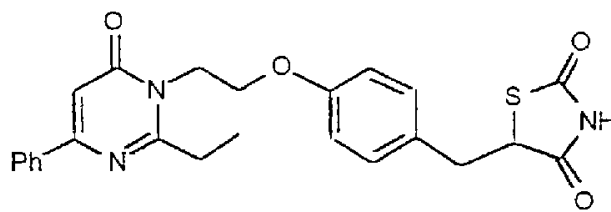
Названное соединение (780 мг, 78%) было получено из 5-[4-[2-[2-бутил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (1,0 г) полученного, как описано в примере 4) способом, подобным описанному в примере 17, точка плавления 150-152°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,53 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 7,13

(d, J=8,40 Гц, 2H), 6,79 (d, J=8,40 Гц, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,45 (dd, J=9,22, 3,83 Гц, 1H), 4,42 (t, J=4,57 Гц, 2H), 4,26 (t, J=4,57 Гц, 2H), 3,42 (dd, J=14,12, 3,83 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=14,12, 9,22 Гц, 1H), 2,95 (t, J=7,47 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,58-1,32 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,38 Гц, 3H).

### ПРИМЕР 21

5-[4-[2-[2-Этил-4-фенил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион:

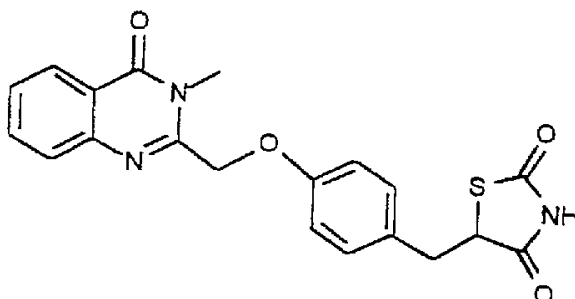


Названное соединение (300 мг, 50%) было получено из 5-[4-[2-[2-этил-4-фенил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (600 мг, 1,38 ммоль) (полученного, как описано в примере 7) способом, подобным описанному в примере 17, точка плавления 178°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,20-7,95 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,30 Гц, 2H), 6,80 (d, J=8,30 Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,60-4,40 (m, 3H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,41 (dd, J=14,1, 3,65 Гц, 1H), 3,09 (dd и q перекрываются, 3H), 1,46 (t, J=7,30 Гц, 3H).

## ПРИМЕР 22

5-[4-[ [3-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-дион:



### СПОСОБ А

Названное соединение (750 мг, 75%) было получено из 5-[4-[ [3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси] фенилметил] тиазолидин-2,4-диона (1,0 г) (полученного, как описано в примере 12) способом, подобным описанному в примере 17.

### СПОСОБ В

К перемешиваемому раствору [4-[ [2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил] метил] феноксид] уксусной кислоты (1,9 г, 6,75 ммоль) (полученной по способу приготовления 38) в дихлорметане (15 мл) добавили триэтиламин (1,876 мл, 1,36 г, 13,48 ммоль) и затем хлорангидрид триметилуксусной кислоты (0,913 мл, 899 мг, 5,46 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь затем добавляли к раствору 2-амино-N-метилбензамида (920 мг, 6,13 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаля-



ли уксусную кислоту при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (3x25 мл), Объединенные  $\text{CHCl}_3$  экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали для получения названного соединения (2,16 г, 81%), точка плавления  $190^\circ\text{C}$ .

#### СПОСОБ С

К перемешиваемому раствору [4-[[2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]уксусной кислоты (33 г, 0,117 моль) в дихлорметане (300 мл) добавляли триэтиламин (35,4 мл, 0,254 моль), затем добавляли хлорангидрид триметилуксусной кислоты (17,3 мл, 0,127 моль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 часа при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь добавляли к раствору 2-амино-N-метилбензамида (16 г, 0,106 моль) в смеси уксусной кислоты (300 мл) и ксилола (300 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 18 час. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворители при пониженном давлении. Продукт очищали для получения названного соединения (35,5 г, 85%).

#### СПОСОБ D

К перемешиваемому раствору [4-[[2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]уксусной кислоты (1,9 г, 6,75 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли триэтиламин (1,876 мл, 1,36 г, 13,48 ммоль), затем добавляли хлорангидрид триметилуксусной кислоты (0,913 мл, 899 мг, 5,46 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 часа при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь затем добавляли к раствору 2-амино-N-метилбензамида (920 мг, 6,13 ммоль) в кси-

лоле (20 мл), содержащем  $p$ -TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O (646 мг, 3,4 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли ксилол при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3x25 мл). Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения названного соединения (1,79 г, 58%).

#### СПОСОБ Е

К перемешиваемому раствору [4-[[2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]уксусной кислоты (1,0 мг, 3,56 ммоль) в ксилоле (10 мл) добавляли тионилхлорид (1,6 мл, 2,12 г, 17,8 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и после удаления избытка тионилхлорида, добавляли к раствору 2-амино-N-метилбензамида (534 мг, 3,56 ммоль) в смеси уксусной кислоты (10 мл) и ксилола (5 мл), и нагревали с обратным холодильником в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворители при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (20 мл) и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3x25 мл). Объединенные хлороформовые экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения названного соединения (750 мг, 54%).

#### СПОСОБ F

5-[[4-N-Метилбензамид-2-ил]аминокарбонил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион (1,0 г) (полученный по Способу при-

готовления 39) нагревали при 180°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Объединенную фракцию органических экстрактов промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали.

#### СПОСОБ G

Названное соединение (345 мг, 34%) было приготовлено из 5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (1,0 г) (полученного способом, описанного в примере 12) способом, подобным описанному в Способе приготовления 37, способ В.

#### ПОЛИМОРФНЫЕ МОДИФИКАЦИИ:

Полиморфная модификация I: 5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион (10 г), полученный любым из вышеописанных методов, растворяли в диоксане (200 мл) при нагревании до 60°C. Раствор концентрировали до 30-50 мл, затем к нему добавляли метанол и перемешивали в течение 15-30 минут. Выпавший белый осадок фильтровали и высушивали для получения полиморфной модификации I, имеющей ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) эндотерму при 198°C.

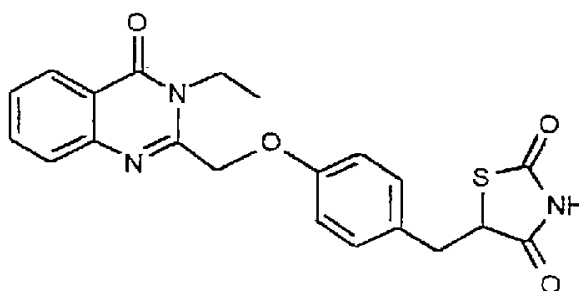
Полиморфная модификация II: 5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион (10 г), полученный одним из методов, растворяли в ацетоне (300 мл). Раствор концентрировали до 30-50 мл и добавляли ме-

танол. После перемешивания в течение 15-30 минут, выпавший белый осадок фильтровали и высушивали для получения полиморфной модификации II, имеющей ДСК эндотерму при 180°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,70 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 8,31 (d, J=7,89 Гц, 1H), 7,88-7,68 (m, 2H), 7,60-7,45 (m, 1H), 7,19 (d, J=8,46 Гц, 2H), 7,02 (d, J=8,46 Гц, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,50 (dd, J=9,22, 3,90 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,45 (dd, H=14,11, 3,90 Гц, 1H), 3,13 (dd, J=14,11, 9,22 Гц, 1H).

### ПРИМЕР 23

5-[4-[[3-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион:



#### СПОСОБ А

Названное соединение (1,186 г, 58%) было получено из 5-[4-[[3-этил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (2,035 г, 5,0 ммоль) (полученного, как описано в примере 13) способом, подобным описанному в примере 17.

#### СПОСОБ В

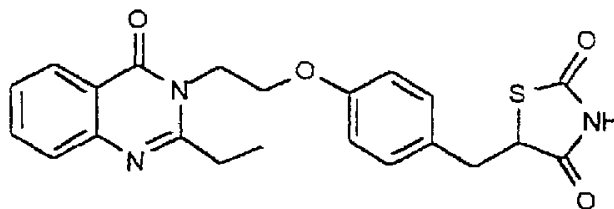
Названное соединение (278 мг, 68%) было получено из 4-[[2,4-2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]уксусной

кислоты (281 мг, 1,0 ммоль) (полученной по Способу приготовления 38) и 2-амино-N-метилбензамида (164 мг, 1,0 ммоль) способом, подобным описанному в примере 22, способе В. Точка плавления = 218°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,20 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 8,30 (d,  $J=7,84$  Гц, 1H), 7,84-7,64 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,19 (d,  $J=8,46$  Гц, 2H), 7,02 (d,  $J=8,46$  Гц, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (dd,  $J=9,30, 3,95$  Гц, 1H), 3,94 (q,  $J=6,92$  Гц, 2H), 3,42 (dd,  $J=14,12, 3,95$  Гц, 1H), 3,11 (dd,  $J=14,2, 9,30$  Гц, 1H), 1,35 (t,  $J=6,92$  Гц, 3H).

#### ПРИМЕР 24

5-[4-[2-[2-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион:



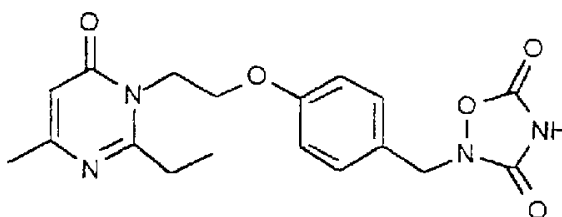
Названное соединение (173 мг, 82%) было получено из 5-[4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]-2-иминотиазолидин-4-она (211 мг, 0,5 ммоль) (полученного по Способу приготовления 27) способом, подобным описанному в примере 19 (Способ В), точка плавления 178-180°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,24 (d,  $J=7,88$  Гц, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,43 (t,  $J=7,56$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J=8,63$  Гц, 2H), 6,80 (d,  $J=8,63$  Гц, 2H), 4,54 (t,  $J=5,03$  Гц, 2H), 4,46 (dd,

$J=9,22, 3,83$  Гц, 1H),  $4,32$  (t,  $J=5,03$  Гц, 2H),  $3,40$  (dd,  $J=14,35, 3,83$  Гц, 1H),  $3,20-2,90$  (m, 3H),  $1,43$  (t,  $J=7,48$  Гц, 3H).

### ПРИМЕР 25

2-[4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]-1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион:



#### СПОСОБ А

К перемешиваемому раствору N-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензил]-N-гидроксимочевины (346 мг, 1,0 ммоль) (полученный по способу приготовления 19) в воде (2 мл) добавляли 1N NaOH (3 мл), и затем - этиловый эфир хлормуравьиной кислоты (191 мкл, 217 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 30°C. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 3,0 и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенную фракцию органических экстрактов промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения названного соединения (283 мг, 76%).

#### СПОСОБ В

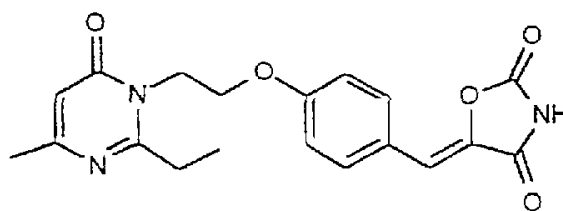
К холодному (-5°C) раствору 4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]бензилгидроксиламина (304 мг,

1,0 ммоль) (полученного по Способу приготовления 18) в безводном ТГФ (4,0 мл) добавляли N-(хлоркарбонил)изоцианат (88 мкл, 116 мг, 1,1 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем вливали в 2N HCl, с последующей экстракцией EtOAc (3x10 мл). Объединенную фракцию органических экстрактов промывали рассолом, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения названного соединения (264 мг, 71%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+DMCO-d<sub>6</sub>): δ 12,40 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O обмениваемые), 7,25 (d, J=8,72 Гц, 2H), 6,90 (d, J=8,72 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,25-4,12 (m, 2H), 2,91 (q, J=7,56 Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,56 Гц, 3H).

#### ПРИМЕР 26

5-[4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметиле]н]оксазолидин-2,4-дион:



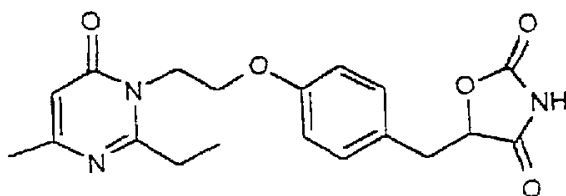
К перемешиваемому раствору 5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметиле]н]-2-тио-1,3-оксазолидин-4-она (100 мг, 0,259 ммоль) (полученного по Способу приготовления 30) в безводном ДМФ (2 мл) добавляли 3-

хлорнадбензойную кислоту (179 мг, 0,68 ммоль, 65%) при 0°C и перемешивали в течение 30 минут при 0°C до 10°C, и затем при 30°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой (5 мл), и затем рассолом (5 мл); высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Сырой продукт очищали путем испарительной хроматографии для получения названного соединения (72 мг, 75%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7,68 (d, J=8,72 Гц, 2H), 6,91 (d, J=8,72 Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,38-4,00 (m, 2H), 3,12 (q, J=7,47 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,47 Гц, 3H).

#### ПРИМЕР 27

5-[4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]оксазолидин-2,4-дион:



#### СПОСОБ А

Раствор 5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]оксазолидин-2,4-диона (100 мг) (полученного, как описано в примере 26) в 1,4-диоксане (10 мл) восстанавливали водородом в присутствии 10% палладия на



древесном угле (20 мг) при давлении 50 пси в течение 24 часов. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат высушивали выпариванием при пониженном давлении, и очищали путем колоночной хроматографии (2:1 EtOAc/петролейный эфир использовали в качестве элюента) для получения названного соединения (90 мг, 90%).

#### СПОСОБ В

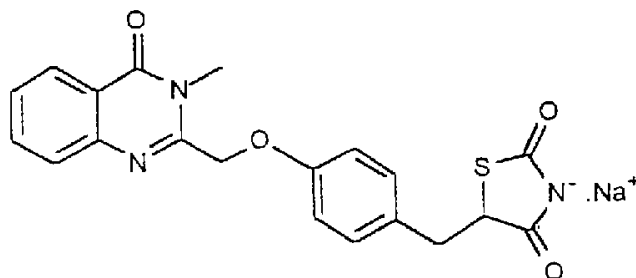
Раствор этил 3-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенил]-2-гидрокси пропионата (93 мг, 0,25 ммоль) (полученного по Способу приготовления 29), мочевины (30 мг, 0,5 ммоль) и метилата натрия (22 мг, 0,4 ммоль) в смеси метанола (0,5 мл) и этанола (2,0 мл) перемешивали в течение 2 часов при 30°C, с последующим нагреванием с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 4 2N HCl, и затем экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенную фракцию органических экстрактов промывали водой (5 мл), раствором (5 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения названного соединения (35 мг, 38%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+DMCO-d<sub>6</sub>): δ 7,14 (d, J=8,51 Гц, 2H), 6,77 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,95 (t, J=4,82 Гц, 1H), 4,42 (t, J=4,94 Гц, 2H), 4,24 (t, J=4,94 Гц, 2H), 3,38-3,00 (m, 2H), 3,00 (q, J=7,42 Гц, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,42 Гц, 3H).

## ПРИМЕР 28

Натриевая соль

5-[4-[[3-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона:



К перемешиваемой суспензии 5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в примере 22) в метаноле (200 мл) добавляли раствор метилата натрия (11,45 г, 212 ммоль) в метаноле (25 мл) по каплям при 30°C. В ходе последующего перемешивания в течение 1 часа суспензия медленно полностью растворяется, и выпадает белый осадок. Осадок фильтровали и промывали метанолом (20 мл), а затем высушивали для получения названного соединения (20,6 г, 93%), точка плавления 235°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,16 (d,  $J=7,47$  Гц, 1H), 7,84 (t,  $J=7,47$  Гц, 1H), 7,69 (d,  $J=7,47$  Гц, 1H), 7,56 (t,  $J=7,47$  Гц, 1H), 7,15 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 7,00 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,09 (dd,  $J=10,34, 3,36$  Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,30 (dd,  $J=13,82, 3,36$  Гц, 1H), 2,62 (dd,  $J=13,82, 10,34$  Гц, 1H).

ПОЛИМОРФНЫЕ МОДИФИКАЦИИ:

Реакции были проведены с использованием целого ряда растворителей, различных количеств основания и различного количества растворителей.

Наблюдали образование различных полиморфных модификаций в зависимости от используемых условий, как показано в следующей таблице:

Таблица 2

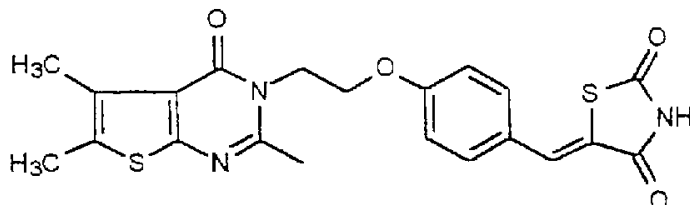
Растворитель №	Полиморфная форма	Условия			ДСК эн- дотерма
		Свободная кислота	Растворитель/мл	Эквивален- тов NaOMe	
1.	Форма I	1 г	Изопропанол - 10 мл	1,5 экв.	280°C
2.	Форма II	1 г	Метанол - 15 мл	2,0 экв.	276°C
3.	Форма III	1 г	Метанол - 10 мл	2,0 экв.	272°C
4.	Форма IV	1 г	Диэтиловый эфир - 5 мл	1,5 экв.	263°C
5.	Форма V	1 г	Этанол - 10 мл	1,1 экв.	185°C

RU 2200161 C2

RU 2200161 C2

### ПРИМЕР 29

5-[4-[2-[2,5,6-Триметил-4-оксо-3,4-дигидро-тиено-[2,3-ди]-пиримидин-3-ил]этоксифенилметилентиазолидин-2,4-дион:



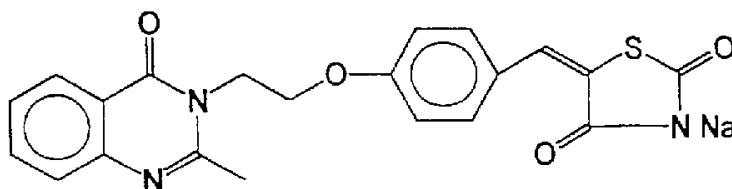
Названное соединение (550 мг, 85%) было получено из 4-[2-[2,5,6-триметил-4-оксо-тиено-3-пиримидинил]этоксифензальдегида (500 мг, 1,46 ммоль) (полученного по Способу приготовления 31) и тиазолидин-2,4-диона (257 мг, 2,2 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1, точка плавления 280°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  12,52 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 7,71 (s, 1H), 7,52 (d,  $J=8,39$  Гц, 2H), 7,10 (d,  $J=8,39$  Гц, 2H), 4,50-4,20 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

### ПРИМЕР 30

Натриевая соль

5-[4-[2-[2-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этоксифенилметилентиазолидин-2,4-диона:



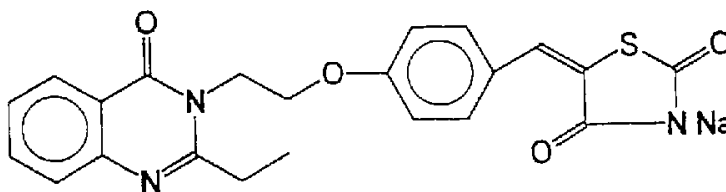
Названное соединение (385 мг, 90%) было получено из 5-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметиле]н]тиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в примере 9) (407 мг, 1,0 ммоль) способом, подобным описанному в примере 28, точка плавления: 280°C (разлагается).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ +CDCl $_3$ ):  $\delta$  8,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,98 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,40-4,25 (m, 2H), 2,75 (s, 3H).

### ПРИМЕР 31

Натриевая соль

5-[4-[2-[2-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметиле]н]тиазолидин-2,4-диона



Названное соединение (405 мг, 91%) было получено из 5-[4-[2-[2-этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметиле]н]тиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в примере 10) (421 мг, 1,0 ммоль) способом, подобным описанному в примере 28, точка плавления: 250°C (разлагается).

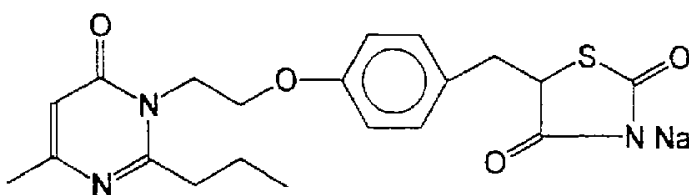
$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ +CDCl $_3$ ):  $\delta$  8,15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,79

(t, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 4H), 7,10 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,60-4,45 (m, 2H), 4,45-4,32 (m, 2H), 3,10 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,35 (t, J=7,5 Гц, 3H).

### ПРИМЕР 32

Натриевая соль

5-[4-[2-[4-Метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]-2,4-диона:



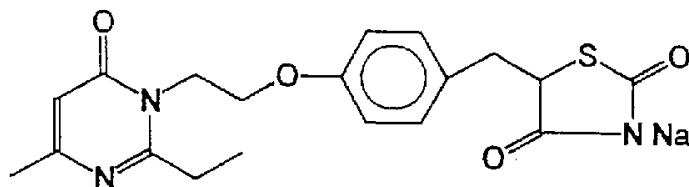
Названное соединение (460 мг, 88,5%) было получено из 5-[4-[2-[4-метил-2-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (полученного, как описано в примере 17) (560 мг, 1,21 ммоль) способом, подобным описанному в примере 28, точка плавления: 230°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,09 (d, J=8,53 Гц, 2H), 6,78 (d, J=8,53 Гц, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 4,25-4,10 (m, 2H), 4,06 (dd, J=10,47, 3,42 Гц, 1H), 3,28 (dd, J=13,69, 10,47 Гц, 1H), 2,85 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,62 (dd, J=13,69, 3,42 Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,71 (q, J=7,47 Гц, 2H), 0,96 (t, J=7,47 Гц, 3H).

### ПРИМЕР 33

Натриевая соль

5-[4-[2-[2-Этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона:

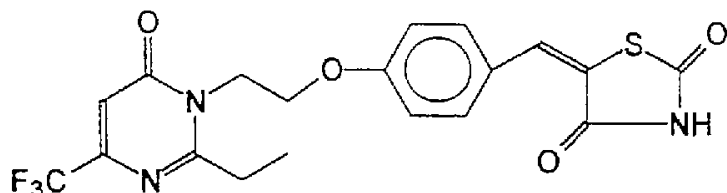


Названное соединение (0,6 г, 94,6%) было получено из 5-[4-[2-[2-этил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (0,6 г, 1,55 ммоль) (полученного, как описано в примере 19) способом, подобным описанному в примере 28, точка плавл.: 258-260°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,10 (d,  $J=7,53$  Гц, 2H), 6,80 (d,  $J=7,53$  Гц, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,32 (t,  $J=5,26$  Гц, 2H), 4,16 (t,  $J=5,26$  Гц, 2H), 4,10 (dd,  $J=9,6, 3,4$  Гц, 1H), 3,4-3,25 (dd,  $J=13,6, 9,62$  Гц, 1H), 2,91 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,59 (dd,  $J=13,6, 3,4$  Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,25 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H).

### ПРИМЕР 34

5-[4-[2-[2-Этил-4-трифторметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион:

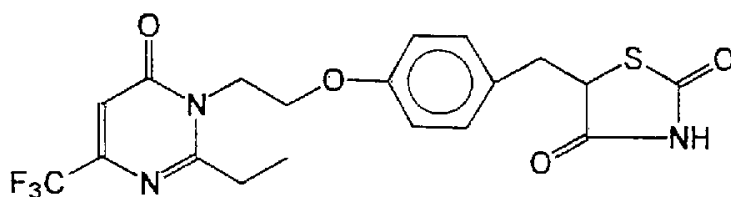


Названное соединение (550 мг) было получено из 4-[2-[2-этил-4-трифторметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этоксид] бензальдегида (700 мг, 2,05 ммоль) (полученного по Способу приготовления 36) и тиазолидин-2,4-диона (240 мг, 2,05 ммоль) способом, подобным описанному в примере 1. Точка плавл.: больше 250°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,45 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,95 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,50 (t,  $J=4,5$  Гц, 2H), 4,35 (t,  $J=4,5$  Гц, 2H), 3,11 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,38 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

#### ПРИМЕР 35

5-[4-[2-[2-Этил-4-трифторметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этоксид]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион:



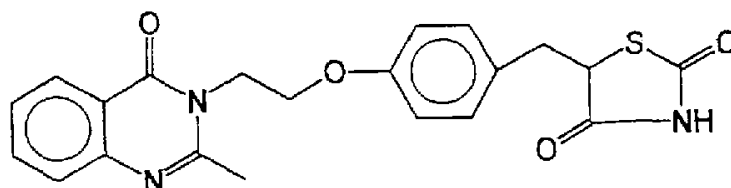


Названное соединение (0,3 г, 66%) было получено из 5-[4-[2-[2-этил-4-трифторметил-6-оксо-1,6-дигидро-1-пиримидинил]этоксифенилметил]тиазолидин-2,4-диона (0,45 г, 1,025 ммоль) (полученного, как описано в примере 34) способом, подобным описанному в примере 17. Точка плав.: 135°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,11 (d,  $J=8,53$  Гц, 2H), 6,77 (d,  $J=8,53$  Гц, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 4,46 (t,  $J=4,68$  Гц, 2H), 4,28 (t,  $J=4,68$  Гц, 2H), 3,4 (dd,  $J=14,21$ , 3,83 Гц, 1H), 3,20-2,98 (m, 3H), 1,38 (t,  $J=7,33$  Гц, 3H).

### ПРИМЕР 36

5-[4-[2-[2-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинила]этоксифенилметил]тиазолидин-2,4-дион:



Названное соединение (1,6 г, 89%) было получено из 5-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этоксифенилметил]-2-иминотиазолидин-4-она (1,8 г, 4,4 ммоль) (полученного по Способу приготовления 35) способом, подобным описанному в примере 19 (способ В), точка пл. 242-244°C.

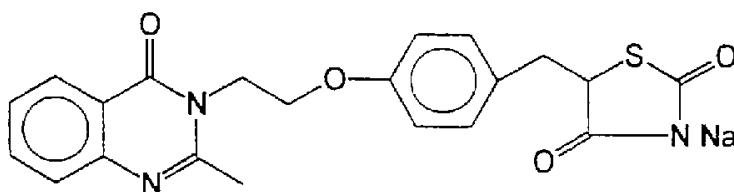
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  11,98 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обмениваемые), 8,11 (d,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,80 (t,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,59 (d,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,48 (t,  $J=7,50$  Гц, 1H), 7,14 (d,  $J=8,35$  Гц, 2H), 6,89 (d,  $J=8,35$  Гц, 2H), 4,85 (dd,  $J=9,03$ , 4,20 Гц, 1H), 4,45

(t, J=5,14 Гц, 2H), 4,27 (t, J=5,14 Гц, 2H), 3,28 (dd, J=14,12, 4,20 Гц, 1H), 3,04 (dd, J=14,12, 9,03 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H).

### ПРИМЕР 37

Натриевая соль

5-[4-[2-[2-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона:



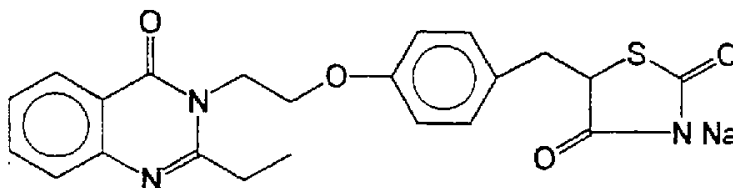
Названное соединение (348 мг, 81%) было получено из 5-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (409 мг, 1 ммоль) (полученного, как описано в примере 36) способом, подобным описанному в примере 28, точка пл.: 317°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  8,11 (d, J=7,88 Гц, 1H), 7,79 (t, J=7,05 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,88 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,05 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,40 Гц, 2H), 6,83 (d, J=8,40 Гц, 2H), 4,44 (t, J=5,40 Гц, 2H), 4,26 (t, J=5,40 Гц, 2H), 4,06 (dd, J=10,43, 3,42 Гц, 1H), 3,28 (dd, J=13,8, 3,42 Гц, 1H), 2,62 (dd, J=13,8, 10,43 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H).

## ПРИМЕР 38

Натриевая соль

5-[4-[2-[2-Этил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]  
этоксифенилметил]тиазолидин-2,4-диона:

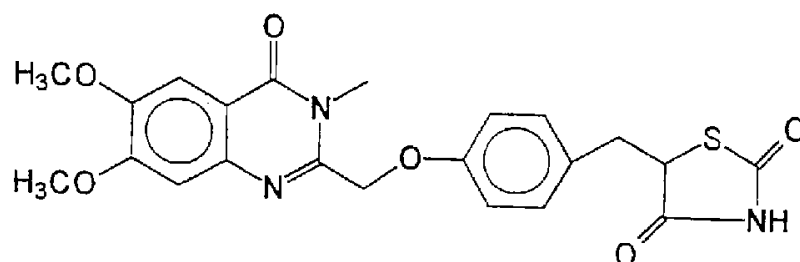


Названное соединение (700 мг, 68%) было получено из 5-[4-[2-[2-метил-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил]этоксифенилметил]тиазолидин-2,4-диона (978 мг, 2,3 ммоль) (полученного, как описано в примере 24) способом, подобным описанному в примере 28, точка пл.: 280°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,15 (d,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,82 (t,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,51 (t,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,11 (d,  $J=8,40$  Гц, 2H), 6,83 (d,  $J=8,40$  Гц, 2H), 4,48 (t,  $J=5,4$  Гц, 2H), 4,27 (t,  $J=5,40$  Гц, 2H), 4,08 (dd,  $J=10,39, 3,12$  Гц, 1H), 3,25 (dd,  $J=10,39, 3,12$  Гц, 1H), 3,06 (q,  $J=7,15$  Гц, 2H), 2,64 (dd,  $J=13,82, 10,39$  Гц, 1H), 1,34 (t,  $J=7,15$  Гц, 3H).

### ПРИМЕР 39

5-[4-[[6,7-Диметокси-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-дион:



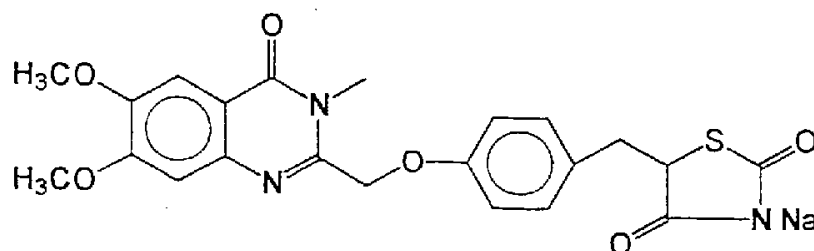
Названное соединение (1,0 г, 44%) было получено из 4-[[2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-ил]метил]фенокси]уксусной кислоты (1,05 г, 5,0 ммоль) и 2-амино-N-метилбензамида (1,5 г, 5,34 ммоль) способом, подобным описанному в примере 22, способе В; точка пл.: 252°C.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,14 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 6,98 (d,  $J=8,72$  Гц, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,5 (dd,  $J=10,20, 3,30$  Гц, 1H), 4,0 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,45 (dd,  $J=14,3, 3,30$  Гц, 1H), 3,16 (dd,  $J=14,3, 10,20$  Гц, 1H).

### ПРИМЕР 40

Натриевая соль

5-[4-[[6,7-Диметокси-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона:



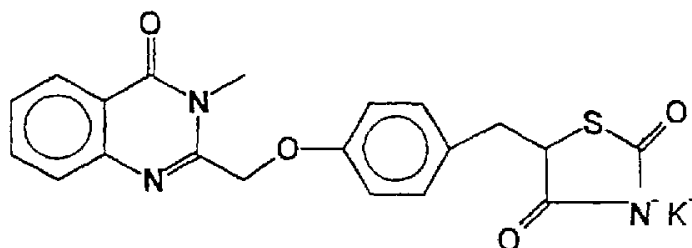
Названное соединение (140 мг, 64%) было получено из 5-[4-[[6,7-диметокси-3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (210 мг, 0,46 ммоль) (полученного, как описано в примере 39) способом, подобным описанному в примере 28. Точка пл.: 275°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,46 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (d,  $J=7,50$  Гц, 2H), 6,98 (d,  $J=7,50$  Гц, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,20 (dd,  $J=10,50, 3,50$  Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,32 (dd,  $J=13,70, 3,50$  Гц, 1H), 2,67 (dd,  $J=13,7, 10,0$  Гц, 1H).

#### ПРИМЕР 41

Калиевая соль

5-[4-[[3-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона:



К перемешиваемому раствору 5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (10,0 г, 25,3 ммоль) (полученного, как описано в примере 22) в метаноле (100 мл) добавляли по каплям раствор трет-бутилата калия (трет-BuOK) (3,40 г, 30,3 ммоль) в метаноле (50 мл) при 30°C. В ходе последующего перемешивания в течение 1 часа,

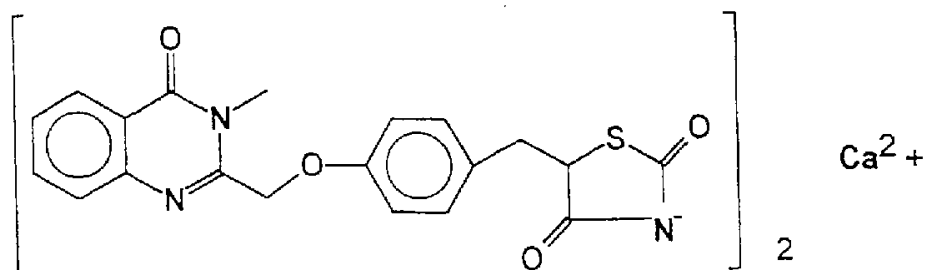
суспензия медленно полностью растворяется и выпадает белый осадок. Осадок фильтровали и промывали метанолом (20 мл), и затем высушивали для получения названного соединения (9,8 г, 90%), точка пл.: 302°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,17 (d,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,85 (t,  $J=7,52$  Гц, 1H), 7,7 (d,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,58 (t,  $J=7,52$  Гц, 1H), 7,16 (d,  $J=8,63$  Гц, 2H), 7,01 (d,  $J=8,63$  Гц, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,12 (dd,  $J=10,47, 3,56$  Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,32 (dd,  $J=13,70, 3,56$  Гц, 1H), 2,65 (dd,  $J=13,70, 10,47$  Гц, 1H).

### ПРИМЕР 42

Кальциевая соль

5-[4-[[3-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона:



Смесь 5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил] метокси]фенилметил]тиазолидин-2,4-диона (1,0 г, 2,53 ммоль) (полученного, как описано в примере 22) и  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (94 мг, 1,27 ммоль) в метаноле (40 мл) погружали в масляную баню для подогрева при 100°C и нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и метанол полностью удаляли при пониженном давле-

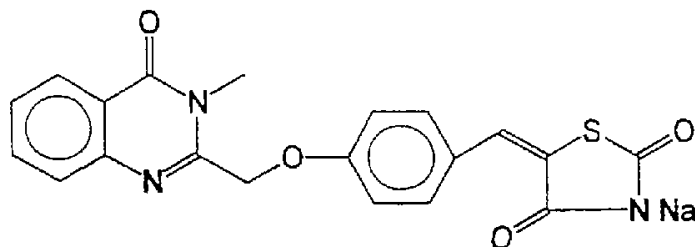
нии и температуре 40-50°C. Продукт реакции, в виде твердого пузырчатого осадка растирали в порошок с диэтиловым эфиром. Получившееся белое кристаллическое соединение фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (5-10 мл) и высушивали для получения названного соединения (1,025 г, 94%), точка пл.: 225°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,15 (d,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,83 (t,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,68 (d,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,56 (t,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,16 (d,  $J=8,35$  Гц, 2H), 7,01 (d,  $J=8,35$  Гц, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,23 (dd,  $J=10,38, 3,23$  Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33 (dd,  $J=13,70, 3,23$  Гц, 1H), 2,70 (dd,  $J=13,70, 10,38$  Гц, 1H).

### ПРИМЕР 43

Натриевая соль

5-[4-[[3-Метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметиле]н]тиазолидин-2,4-диона:



Названное соединение (1,89 г, 90%) было получено из 5-[4-[[3-метил-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил]метокси]фенилметиле]н]тиазолидин-2,4-диона (2,0 г, 5,09 ммоль) (полученного, как описано в примере 12) способом, подобным описанному в примере 28; точка пл.: 299°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,18 (d,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,86 (t,

$J=7,89$  Гц, 1Н), 7,69 (d,  $J=7,89$  Гц, 1Н), 7,59 (t,  $J=7,89$  Гц, 1Н), 7,52 (d,  $J=8,72$  Гц, 2Н), 7,28 (s, 1Н), 7,21 (d,  $J=8,72$  Гц, 2Н), 5,35 (s, 2Н), 3,64 (s, 3Н).

В результате мутаций в колониях лабораторных животных и различной восприимчивости к режимам диетического питания, были разработаны модели животных с неинсулинзависимым диабетом, связанным с ожирением и возможной инсулинорезистентностью. Генетические модели мышей, такие как db/db и ob/ob (смотри Diabetes, (1982) 31 (1): 1-6), и fa/fa и zucker крыс были созданы целым рядом лабораторий для объяснения патофизиологии этого заболевания и исследования эффективности новых антидиабетических соединений (Diabetes, (1983) 32:830-838; Annu. Rep. Sankio Res. Lab. (1994) 46:1-57). Гомозиготным животным, C57 BL/KsJ-db/db модели мышей, разработанной в Лаборатории Джексона, США, было свойственно ожирение, гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (J.Clin. Invest., (1990) 85:962-967), в то время как гетерозиготные животные были худыми и нормогликемическими. В модели db/db, у мышей с возрастом прогрессивно развивалась инсулинопатия, которая обычно наблюдается у человека на поздних стадиях развития диабета II типа, когда уровень сахара в крови недостаточно контролируется. Состояние поджелудочной железы и ее влияние на развитие болезни в большой степени соответствует этим моделям. Поскольку эта модель является подобием сахарного диабета II типа, на ней проверяли действие соединений настоящего изобретения на снижение уровня сахара и триглицеридов в крови.



Соединения настоящего изобретения обладают действием, снижающим уровень сахара и триглицеридов в крови, через повышение инсулинорезистентности. Это было продемонстрировано следующими опытами *in vivo*.

В опыте были использованы самцы мышей, модель C57BL/KsJ-db/db, 8-14 недельного возраста, весом в диапазоне от 35 до 60 граммов, полученные из лаборатории Джексона, США. Мыши получали стандартное питание (Национальный Институт Питания, Хидерабад, Индия) и подкисленную воду по потребности. Животных, у которых уровень сахара в крови был выше 300 мг/дл, использовали в опыте. Число животных в каждой группе равнялось 4.

У выбранных случайно особей измеряли уровень сахара и триглицеридов в крови, кровь (100 мкл) отбирали через глазничный синус, используя гепаринизированный капилляр, в пробирки, содержащие ЭДТА, в которых кровь центрифугировали для получения плазмы. Плазменный уровень глюкозы и триглицеридов измеряли спектрометрически, с помощью ферментативного метода с использованием ферментов глюкозооксидазы и глицерол-3-фосфат-оксидазы в присутствии пероксидазы соответственно (диагностические стандарты Лаборатории д-ра Редди, Хидерабад, Индия). На 6-й день, через час после введения исследуемых соединений или наполнителя, для оценки биологической активности, отбирали образцы крови.

Соединения суспендировали в 0,25% карбоксиметилцеллюлозе и вводили опытной группе в количестве от 10 мг до 100 мг/кг орально через желудочный зонд ежедневно в течение 6 дней. Контрольная группа получала наполнитель (доза 10 мл/кг). В

качестве стандартного лекарства был использован троглитазон (100 мг/кг, ежедневная доза), который давал 28% снижение уровня сахара в крови на 6-й день у случайно выбранных животных.

Эффективность действия исследуемых соединений на снижение уровня сахара и триглицеридов в крови рассчитывали по формуле:

Эффективность снижения уровня

$$\text{сахара/триглицеридов (\%)} = 1 - \frac{DT/DC}{TC/ZC} \times 100$$

ZC= значения, полученные в контрольной группе, в нулевой день испытания

DC= значения, полученные в опытной группе, в нулевой день испытания

TC= значения, полученные в контрольной группе, в день испытания

DT= значения, полученные в опытной группе, в день испытания.

В проведенных испытаниях неблагоприятные эффекты не были обнаружены ни для одного из названных соединений настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения также оказывали холестерин снижающее действие у опытных животных.

RU 2200161 C2

RU 2200161 C2

Таблица 3

Соединение	Доза мг/кг в день	Дней лече- ния	Максимальное снижение уровня глю- козы (%)	Снижение триглицери- дов (%)
Пример 3	100	6	67	12
Пример 6	100	6	41	31
Пример 7	100	6	66	35
Пример 9	30	6	46	35
Пример 12	100	6	71	57
Пример 13	100	6	52	57
Пример 17	30	6	65	45
Пример 19	30	6	73	70
Пример 21	30	6	64	76
Пример 22	30	6	55	41
Пример 24	10	6	63	17
Пример 11	30	6	32	42
Пример 28	10	6	63	57

Экспериментальные результаты, полученные при использова-  
нии модели мышей db/db, дают возможность предположить, что  
соединения настоящего изобретения являются терапевтически по-  
лезными в качестве профилактики или постоянного лечения ожи-  
рения, сердечно-сосудистых нарушений, таких как гипертония,  
гиперлипидемия и других заболеваний; так как известно из ли-  
тературы, что такие заболевания взаимосвязаны.